

Über tagesperiodische Veränderungen
des Blutzuckers bei Schulkindern

Gabriele Schießl

Aus der Kinder-Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Weber

ÜBER TAGESPERIODISCHE VERÄNDERUNGEN
DES BLUTZUCKERS BEI SCHULKINDERN

Inaugural - Dissertation

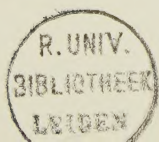
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Gabriele Schießl

aus München

1959

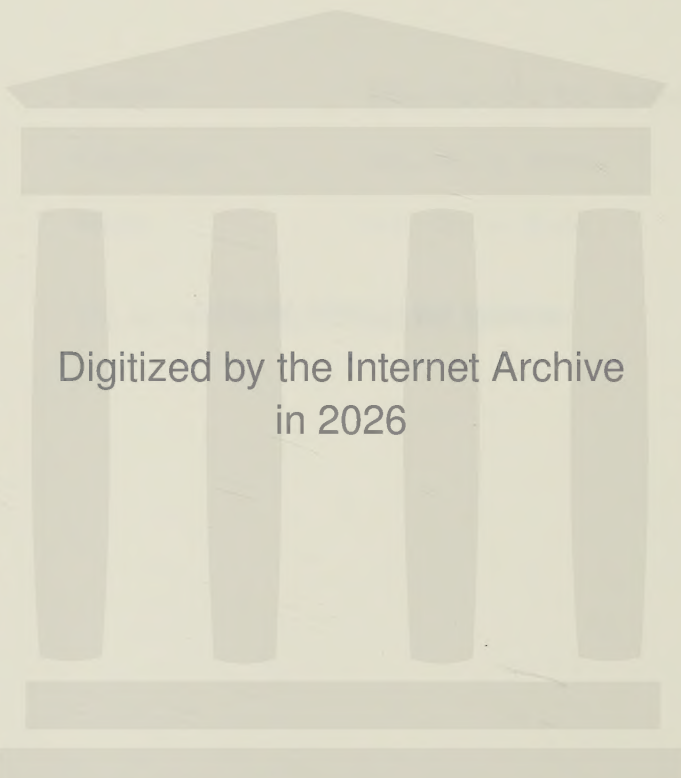


Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. Th. Hellbrügge
Korreferent:	Prof. Dr. G. Weber
Dekan:	Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 1959

MEINEM GEFALLENEN BRUDER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

i n h a l t

	Seite
Zum Problem	
LITERATURTEIL	
A. Erwachsene	
I. Zur Physiologie des BZ	2
II. Untersuchungen über Schwankungen des BZ	4
III. Forsgrens Leberrhythmik	6
IV. BZ-Tages- und Nachtprofile an Diabetikern und Gesunden und ihre Zuordnung zu einer Tagesrhythmik	8
V. BZ-Belastung und Tagesrhythmik	15
VI. Faktoren, die den BZ beeinflussen	16
1. Mahlzeiten und Nahrungskarenz	17
2. Muskeltätigkeit und Arbeit	19
3. Alter, Geschlecht und Konstitution	20
4. Individuelle Variabilität und psychische Beein- flussung	22
5. Schlaf	23
6. Blutzucker-Tagesrhythmik	24
VII. Die Rhythmik im Lebensgeschehen	24
1. Das Problem der Rhythmik und ihre Verursachung	24
2. 24-Stunden-Rhythmik verschiedener Körperfunktionen	26
3. Die Bedeutung der BZ-Rhythmik	28
B. Kinder	
I. Besonderheiten im BZ-Verhalten beim Kind	29
1. Der Nüchtern-BZ beim Kind	29
2. Restreduktion	30
3. Einflüsse auf den kindlichen BZ	30
II. Der Angleich des kindlichen BZ an den des Erwachsenen	33

III. Ursachen für das unterschiedliche Verhalten des kindlichen BZ	34
IV. Tagesschwankungen des BZ beim Kind	35

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Methodik	40
I. Methoden zur BZ-Bestimmung	40
II. Beschreibung der von uns angewandten Methode	42
B. Auswahl der Kinder und Untersuchungsbedingungen	47
C. Untersuchungsergebnisse und ihre Deutung	50
I. Inter- und intra-individuelle Schwankungen des BZ	50
II. Tageszeitliche Schwankungen des BZ und ihre Signifikanzprüfung mittels der t-Funktion	51
III. Einflüsse auf die BZ-Kurve, ihre Deutung und Prüfung auf ihre statistische Zuverlässigkeit	55
1. Mahlzeiteinfluß und Signifikanzprüfung	
2. Nüchternuntersuchungen	
3. Alter und Geschlecht	

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE AN HAND DER LITERATUR	64
--	----

ZUSAMMENFASSUNG	70
-----------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	71
----------------------	----

NACHWORT	84
----------	----

LEBENS LAUF	
-------------	--

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle I	Beobachtungsgut
Tabelle II	Die BZ-Werte der einzelnen Kinder zu verschiedenen Tagesstunden
Tabelle III	Vergleich des AM der BZ-Werte während des Tages zu dem der Nacht
Tabelle IV	AM und Sigma zu den einzelnen Tages- und Nachtstunden
Tabelle V	Signifikanzprüfung der BZ-Mittelwerte zu den verschiedenen Tagesstunden mittels t-Funktion
Tabelle VI	BZ-Tageswerte bei Nüchternheit bis 15 ^h
Tabelle VII	Die BZ-Mittelwerte der 5-10 Jährigen und 10-15-Jährigen und ihre Signifikanzprüfung mittels t-Funktion
Abbildung 1	BZ-Mittelwertskurve bei Schulkindern (41 Tagesverläufe)
Abbildung 2	BZ-Mittelwertskurve bei Nüchternheit bis 15 ^h (8 Tagesverläufe)

ZUM PROBLEM

Es ist eine Alltagserfahrung, daß der Mensch nicht zu jeder Tageszeit gleich leistungsfähig ist. In den Vormittags- und Nachmittagsstunden bemerken wir eine gesteigerte Leistungsfähigkeit, während im allgemeinen die Mittagszeit durch eine ausgesprochene Leistungsunlust gekennzeichnet ist. Dem Pädagogen ist dieses Phänomen bei Kindern lange bekannt in Form einer Zunahme der Unruhe und eines Nachlassens der Konzentrationsfähigkeit in den späten Stunden des Vormittagsunterrichts und einer Leistungsmüdigkeit in den ersten Stunden der Nachmittagschicht. Seit langem wurde als eine der Ursachen für diese Erscheinung das Absinken des Blutzuckerspiegels angesehen.

Über das Verhalten des Blutzuckers (BZ) existiert eine sehr große Anzahl von wissenschaftlichen Publikationen. Die meisten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Problem des Diabetes, dem Verhalten der BZ-Kurve bei der Zuckerkrankheit und seiner therapeutischen Beeinflussung durch Insulin. Im Gegensatz zu der umfangreichen Literatur aus der Pathophysiologie sind Arbeiten, die sich mit der Physiologie des BZ befassen, wesentlich seltener. Zudem ergeben die Aussagen über die Faktoren, die den BZ beeinflussen, kein einheitliches Bild.

Ein besonderes Problem stellt das Verhalten des BZ im Verlauf einer 24-Stundenperiode dar.

Da die Veröffentlichungen über das Verhalten des BZ im Kindesalter weitaus geringer sind, sei im folgenden die Physiologie des BZ, seine tagesperiodischen Veränderungen und die ihn beeinflussenden Faktoren an Hand der Erwachsenenliteratur beschrieben. Die vorhandenen Arbeiten über das Verhalten des BZ im Kindesalter werden aufgeführt und durch eigene Untersuchungen über BZ-Schwankungen im 24-Stundenrhythmus bei Kindern im Schulalter von 5 - 15 Jahren ergänzt.

LITERATURTEIL

A. ERWACHSENE

I. ZUR PHYSIOLOGIE DES BZ

Unter Blutzucker versteht man allgemein die frei im Blut-Plasma vorhandene Glukose $C_6H_{12}O_6$ (BANG (4), VOGEL (121), LANDOIS-ROSEMAN (63), REIN (98), LOHSS (68)) im Gegensatz zu den verschiedenen anderen Zuckerkomponenten des Blutes, die z.B. an die Erythrozyten oder Plasmaproteine gebunden auftreten.

Gewöhnlich wird der freie Zuckergehalt des Blutes innerhalb einer Grenze von 80-120 mg% mit einer nur geringen Schwankungsbreite angegeben (POLLAK (94), REIN (98) u.a.).

Der BZ gilt als eine der wichtigsten Energiequellen; er ist der "Brennstoff" der Muskeln, der Drüsen und in besonderer Weise des Nervengewebes. Der gesamte Zuckerbestand des Blutes beträgt rund 5 g, der laufende Bedarf des Organismus übersteigt jedoch 7 g in der Stunde (REIN (98)).

Die zuckerverbrauchenden Prozesse sind nach LOHSS (68):

1. Oxydation von Glukose im Gewebe, insbesondere bei Muskelarbeit, zur Lieferung von Energie,
2. Glykogenbildung aus Glukose (vorwiegend Leber und Muskulatur),
3. Fettbildung aus Glukose.

Die Lieferung der Glukose erfolgt:

1. durch Resorption von Kohlehydraten (KH) aus dem Darm in das Pfortadersystem,
2. durch Glykogenolyse, Spaltung von Glykogen in Glukose, ein Prozeß, der die Glukose entsprechend dem Ausmaß ihres Verbrauches ersetzt,
3. durch Glykoneogenese, d.h. Zuckerbildung aus Stoffen wie Aminosäuren, Milchsäure u.a., die keine KH sind.

Das ständige Wechselspiel zwischen Zuckerbestand und Zuckerverbrauch wird von einem empfindlichen und genauen Regulationsmechanismus gesteuert, der den Glukosespiegel des Blutes im gesunden Organismus des Erwachsenen

auch bei längerem Fasten oder bei intensiver körperlicher Arbeit innerhalb enger Grenzen konstant hält. Die komplizierten, noch lange nicht genügend geklärten Vorgänge sollen in diesem Zusammenhang nur in den wichtigsten Punkten angedeutet werden.

Im wesentlichen wirken bei der Regulation des BZ die Leber, das hormonale und nervale System zusammen.

Die Leber übt selbst "ohne äußere Beeinflussung eine regulative Funktion zur Aufrechterhaltung des BZ-Spiegels" aus und sie ist mit ihrer Fähigkeit der Glykogenie, Glykoneogenie, Glykogenspeicherung und Glykogenolyse das "zentrale und dominante Wirkungsfeld der nervösen sowie hormonalen Kräfte in der Regulation des KH-Stoffwechsels" (MEYTHALER u. KÜHNLEIN (82)).

Das Niveau, auf dem diese Regulation erfolgt, und die Geschwindigkeit der Zuckerverbrennung wird einerseits durch das Insulin, einem Inkret der β -Zellen des Pankreas, und in antagonistischer Wirkung dazu von den Hormonen der Hypophyse, der Nebennierenrinde, der Schilddrüse und möglicherweise durch das Glukagon aus den α -Zellen des Inselorgans andererseits eingestellt. Dieser Antagonismus ist aber kein durchgehender (REIN (98)).

Neben dieser hormonalen Regulation erfolgt eine solche zur "Feineinstellung" (MEYTHALER u. KÜHNLEIN (82)), besonders aber in "Notfallssituationen" auch auf nervalem Wege über den Sympathikus, der eine Ausschüttung von Adrenalin, vorwiegend aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks bewirkt. Dieses Adrenalin vermag rasch eine Hypoglykämie durch Glykogenmobilisierung zu beseitigen.

Es ist verständlich, daß bei einem Versagen des feinen, ineinandergreifenden Gleichgewichtssystems der hormonalen und nervalen Kräfte und ihrer "vielfältigen Kompensationsmöglichkeiten" (MEYTHALER u. KÜHNLEIN (82)) Störungen auftreten, die bis zu den schweren Krankheitsbildern des diabetischen Komas und der Spontanhypoglykämie führen können.

II. UNTERSUCHUNGEN ÜBER SCHWANKUNGEN DES BZ

CHAUVEAU (14) kam 1856 durch quantitative Bestimmung des BZ bei Tieren zu dem Ergebnis, daß der BZ "konstant und unabhängig von der Nahrung selbst nach längerem Hunger unverändert" sei.

BANG (4) stellte durch eingehende Untersuchungen mit seiner Mikromethode fest, daß der physiologische BZ-Wert keine konstante Größe sei, sondern "unaufhörlichen Schwankungen" unterliege. Diese fand er u. a. nach Aufnahme von KH-reichen Mahlzeiten, während der Arbeit und Ruhe und nach psychischen Erregungen. Alter und Geschlecht übten keinen wesentlichen Einfluß aus. Dagegen führte er "zeitliche Schwankungen" an, bei denen er "stündliche Schwankungen" des BZ unterschied, "die durch die Nahrungsaufnahme bedingt sind" und "geringe tägliche Schwankungen", deren Hauptursache er in der Ernährung erblickte.

Periodische, von der Nahrungsaufnahme teilweise unabhängige Variationen des BZ-Spiegels wurden ursprünglich auf Grund gewisser Erscheinungen zunächst bei Diabetikern beobachtet. Nach den Angaben von VESA (119) stellt als erster MENKE 1914 mit der Bang'schen Mikromethode eine Tageskurve des BZ auf. Er bemerkte an Diabetikern oft einen auffallend hohen Nüchternwert und hielt das Mittel von BZ-Bestimmungen zu verschiedenen Tageszeiten als verbindlichen Wert für die Höhe des BZ.

PETREN (92) hielt den BZ beim Diabetiker für wichtiger als den Harnzucker, da die Glukosurie nur die Folge der Hyperglykämie sei und diese darum primäre Beachtung verdiene. Er machte als erster an Diabetikern die Beobachtung, daß in den frühen Morgenstunden auch ohne KH-Zufuhr eine vermehrte Zuckerausscheidung im Harn bestehe und der BZ-Spiegel ansteige, gegen Abend jedoch trotz KH-Mahlzeit absinke. Allgemein übe das Frühstück beim Diabetiker eine stärker steigernde Wirkung aus als das Mittagessen. Er bestimmte die BZ-Schwankung während des Tages und den Nüchternwert am nächsten Morgen. Da er nachts keine Untersuchungen vornahm, führte er den erhöhten Morgenwert auf eine nächtliche BZ-Steigerung zurück und nahm einen unbekannten Faktor an, der während des Schlafes mehr oder weniger vollkommen die herabsetzende Wirkung des Hungers auf den BZ kompensiere soll. Diese Kompensation geschehe beim Diabetes vollkommener als sonst.

Zur gleichen Zeit nahm auch HATLEHOL (38) bei Hunger an 31 Diabetikern, teilweise auch an Nichtdiabetikern Untersuchungen vor. Er bestimmte den BZ an zwei aufeinanderfolgenden Hungertagen jeweils morgens und abends. Da der Morgenwert nach einem Hungertag meist höher lag als der Wert am vorhergehenden Abend, schloß er, daß in der Nacht auch ohne KH-Zufuhr ein BZ-Anstieg stattfinden müsse, und er prägte für diese Erscheinung den Begriff "paradoxical rise during the night". Als Ursache dafür betrachtete er den Schlaf oder einen anderen mit ihm in Zusammenhang stehenden Faktor. Bei der Beurteilung des Diabetes und der Bedeutung der Mahlzeit oder eines anderen äußeren Faktors wies schon HATLEHOL (38) auf eine Periodizität hin.

Sehr zahlreich sind in der Folgezeit die Arbeiten, die sich mit periodischen Schwankungen des BZ beschäftigen. Meistens wurden die Untersuchungen an Diabetikern ausgeführt. Einige Autoren kamen auch bei Gesunden zu ähnlichen, "nur graduell unterschiedlichen" Ergebnissen (JAKOBI u. BAUMANN (53)). Während die ersten Arbeiten (PETREN (92), HATLEHOL (38), GROTE (35), FLAUM (21), SEYDERHELM u. OESTREICH (113)) nur ein Tagesprofil erstellten und übereinstimmend ein Absinken des BZ am Abend und ein Ansteigen am frühen Morgen erkannten und während der Nacht eine geradlinige Interpolation der BZ-Kurve annahmen, stellten JAKOBI und BAUMANN (53) erstmals 1928 ein Nachtprofil auf. Sie nahmen 3mal täglich an 48 Versuchspersonen jeweils vor dem Essen (8^h , 12^h und 18^h) und 3mal nachts ($22\frac{1}{4}^h$, $1\frac{1}{4}^h$ und $4\frac{1}{4}^h$) Blut zur Untersuchung ab. Sie kamen bei Tag zu denselben Ergebnissen wie SEYDERHELM und OESTREICH (113), die eine gewisse Abhängigkeit des Tagesprofils vom Nüchternwert beschrieben, d.h. je niedriger der Morgenwert ist, umso mehr haben die Mittagswerte die Tendenz zum Ansteigen, je höher der Morgenwert ist, umso mehr neigt der Mittagswert zum Absinken. Das Nachtprofil von JAKOBI und BAUMANN (53) zeigte ein regelmäßiges Verhalten in einem wellenartigen Verlauf mit einer deutlichen Senke um Mitternacht, LANGE und SCHLOSS (64) fanden durch stündliche Messungen während der Nacht einen Anstieg der BZ- und HZ-Werte zwischen 3^h und 5^h .

Die Frage nach der Ursache für die tageszeitliche Schwankung des BZ-Spiegels rückte immer mehr in den Vordergrund. Während PETREN (92) und HATLEHOL (38) noch von einem "unbekannten Faktor" sprachen, machte GROTE (35) eine "rein vegetative Periodizität, die mit äußeren Umständen kaum etwas zu tun hat", dafür verantwortlich. Außer KRASNJANSKIJ (62),

der einen deutlichen Nahrungseinfluß beobachtete, fanden die bisher beschriebenen Autoren keine unmittelbare Abhängigkeit der BZ-Schwankungen von der Mahlzeit, was sich besonders aus der Verlaufsform des Nachtprofils (JAKOBI u. BAUMANN (53)) ergab. Als neuen Gesichtspunkt haben LANGE u. SCHLOSS (64) die Vorstellung entwickelt, es handle sich um eine zu bestimmten Zeiten auftretende, wechselseitige Wirkung von Adrenalin- und Insulinapparat. "Der Verlauf der Kurven ist in weitem Maße die Resultante der beiden antagonistischen an der BZ-Regulation beteiligten Kräfte". Als auslösendes Moment für den Vorgang betrachteten LANGE und SCHLOSS (64) eine Mobilisierung von KH in der Leber, für dessen Zustandekommen sie aber nichts Näheres aussagen konnten.

III. FORSGRENs LEBERRHYTHMIK

Einen entscheidenden Beitrag in der Diskussion um Entstehung und Ursache der BZ-Schwankung brachte 1928 FORSGREN (23) mit seiner Theorie von der "rhythmischen Tätigkeit der Leber". Als FORSGREN seine Arbeit in Stockholm einreichte - so berichtet JORES (57) - riet man ihm vertraulich, sie wieder zurückzuziehen, da sie unmöglich stimmen könne. FORSGREN hatte ausführliche Versuche an Kaninchen durchgeführt und dabei festgestellt, daß die Leber eine rhythmische Funktion aufweise, mit abwechselnd assimilatorischer und dissimilatorischer Tätigkeit. Während der nächtlichen assimilatorischen Phase wird in den Leberzellen Glykogen abgelagert, das während der dissimilatorischen am Tage abgebaut wird. FORSGREN sprach von einer Sekretionsphase der Leber. Der Leberzyklus ist von der Nahrungszufuhr weitgehend unabhängig.

Die an Kaninchen gewonnenen Erkenntnisse übertrug FORSGREN (23) auch auf die Verhältnisse beim Menschen. "Es liegt Grund zur Annahme vor, daß die Leber auch beim Menschen eine rhythmische Tätigkeit abwechselnd mit Assimilation und Sekretion aufweist, und daß diese Tätigkeit nicht nur durch die Nahrungsaufnahme dirigiert wird, sondern daß die Leber in gewissem Maße ihren eigenen Arbeitstakt hat."

Diese rhythmische Leberfunktion ist "Ausdruck einer gewissen Rhythmik im ganzen Organsystem" und äußert sich auch in einem rhythmischen Verhalten

des KH-Stoffwechsels, einer rhythmischen Ausscheidung der Galle, der Körpertemperatur, der Diurese, sowie in der Bildung von Harnstoff und anderen Reststickstoffbestandteilen.

Auf die Nahrungszufuhr wirkt die Leber wie ein großes "Pufferorgan". FORSGREN (28,27) verglich den Eigenrhythmus der Leber mit einem "Grundton mit einer Schwingung von 24 Stunden", auf den sich die Mahlzeiten wie "Obertöne" mit einer kürzeren Wellenlänge auflagern. Mahlzeiten, die zu unphysiologischen Zeiten, z.B. nachts, gereicht würden, hätten höchstens eine Störung, aber keine Umstellung des Rhythmus zur Folge. Auch das Insulin greift nicht in die rhythmische Tätigkeit der Leber ein. Die Wirkung des Insulins variiert mit dem Funktionszustand der Leber und scheint am größten in der sekretorischen Phase zu sein, wenn der Glykogengehalt niedrig ist (FORSGREN (26)).

Mit der Entdeckung der Leberrhythmik durch FORSGREN wurden der Erforschung der Stoffwechselvorgänge neue Wege gewiesen. Überaus zahlreich sind die Arbeiten, die sich mit der FORSGREN'schen Theorie beschäftigen.

Eine experimentelle Bestätigung der FORSGREN'schen Ergebnisse brachten PETREN und SOLLBERGER (93), v. EULER und HOLMQUIST (19), HOLMGREN (47) u.a. durch Untersuchungen an Hühnern, Igeln, Kaninchen und Ratten. Alle Autoren stellten eine Leberrhythmik fest, die von der Nahrungszufuhr unabhängig ist.

HIGGINS, BERKSON und FLOCK (45) kamen zu denselben Ergebnissen wie FORSGREN, schlossen jedoch aus ihren Versuchen, daß es sich beim Leberrhythmus um eine "rein alimentäre Erscheinung" handle. HOLMGREN (47) wies jedoch darauf hin, daß sich aus den Versuchen dieser Autoren eine absolute Abhängigkeit von der Nahrung nicht herauslesen lasse.

In einer zusammenfassenden Arbeit über die 24-Stunden-Rhythmik griff JORES (55) 1935 auf die Befunde FORSGRENs zurück und führte sie zur Erklärung der Tagesschwankungen im Stoffwechselgeschehen, insbesondere der Tag-Nachtunterschiede des BZ heran. Ebenso fand MENZEL (73) 1951 in seinem Überblick "Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre in bezug auf die Medizin" Erklärung und Deutung der 24-Stunden-Rhythmik des BZ in der FORSGREN'schen Theorie.

In der kritischen Auseinandersetzung mit der bisherigen, auf FORSGREN zurückgehenden Deutung der 24-Stunden-Rhythmik der Leber brachte REGELBERGER (97) einen neuen Gesichtspunkt für die Erklärung periodischer Veränderungen verschiedener Körperfunktionen. Wie FORSGREN nahm auch er eine langwellige Periodik in der Funktion der Leber an, auf die sich kurzfristige Nahrungsrhythmen wie Obertöne aufsetzen, sah die Ursache dafür aber nicht in einer endogenen Rhythmik, sondern betrachtete sie als Ausdruck bedingter und unbedingter Nahrungsreflexe nach PAWLOW.

Mit der Entdeckung FORSGRENS war die Erforschung des Stoffwechselgeschehens in ein neues Stadium gerückt. Dies gilt in besonderer Weise auch für die BZ-Schwankungen. Es soll nun im Folgenden über die an gesunden und diabetischen Erwachsenen beschriebenen BZ-Tages- und Nachtprofile berichtet werden. Die BZ-Kurven von Diabetikern können insofern in diesem Zusammenhang aufgeführt werden, als sie, wie JAKOBI und BAUMANN (53), BROESAMLE (12), JORES (54), SACHSE (105) und ARBORELIUS (1) betonten, zwar größere Schwankungen aufweisen, sich aber im Rahmen des gesetzmäßigen Geschehens bewegen. An Hand der umfangreichen Literatur über Belastungsversuche und die BZ beeinflussenden Faktoren soll ferner die Frage einer Rhythmik des BZ-Spiegels innerhalb einer 24-Stunden-Periode aufgezeigt werden.

IV. BZ-TAGES- UND NACHTPROFILE AN DIABETIKERN UND GESUNDEN UND IHRE ZUORDNUNG ZU EINER TAGESRHYTHMIK

Im Rahmen seiner allgemeinen stoffwechselrhythmischen Untersuchungen stellte FORSGREN (24) zu den Tagesstunden von 8^h bis 21^h auch eine BZ-Kurve auf und setzte sie in Beziehung zum Reststickstoffgehalt des Blutes. Er kam zu dem Schluß, daß der Zuckergehalt des Blutes im großen und ganzen variabler sei als der Reststickstoffgehalt, und daß das Verhalten des Zuckergehaltes im Blut zum jeweiligen alimentären Zustand "paradoxe Variationen" aufweise.

Nach FORSGREN ist der paradoxe nächtliche BZ-Anstieg HATLEHOLs als Ausdruck der beginnenden Lebersekretionsphase mit Abnahme des Leberglykogens anzusehen.

Über die Beziehung des Leberglykogens zum BZ meinten v. EULER und HOLMQUIST (19), daß sich diese beiden Größen gegensätzlich zueinander

verhalten, d.h. in einer "negativen Korrelation" zueinander stehen. Je größer der Glykogengehalt der Leber (Assimilationsphase bei Nacht), desto geringer der BZ-Wert. Das betonte auch MÖLLERSTRÖM (84).

VESA (119) hat an 40 Diabetikern in 2-stündlichem Abstand von 8^h bis 8^h tags und nachts die BZ-Werte bestimmt. Dabei legte er besonderen Wert darauf, den Nüchternwert am nächsten Morgen mitzuerfassen. Er bekam auf diese Weise jeweils 13 Bestimmungen. Die so ermittelten Kurven unterteilte er in "Nahrungsperioden" und "Nichtnahrungsperioden". Die Mittelwerte der Nahrungsperioden lagen deutlich höher als die der Nichtnahrungsperiode. Einzelwerte sollen hier nicht berücksichtigt werden, weil es sich um pathologische Fälle handelte. Nachts stellte er nur kleine "Oszillationen" wie beim Hunger fest. Er fand regelmäßig einen Anstieg des BZ in der Nacht zwischen 20^h und 24^h, der bis 4^h bzw. 6^h andauerte, und nannte dieses Ansteigen der BZ-Werte "paradoxical rise". Von 6^h bis 8^h stieg der BZ erneut an und erreichte oft höhere Werte als während der Nacht.

Die Erklärung für das Zustandekommen der Schwankungen sah VESA (119) nicht wie FORSGREN in der endogenen Leberhythmik, sondern, exogen durch Nahrungseinflüsse bedingt, im Zusammenwirken des Adrenalin-Insulinapparates.

SCHÖNE und ZIMMER (111) verfolgten die BZ-Tageskurve von 7 gesunden Versuchspersonen (Vp) zu verschiedenen Tages- u. Nachtstunden in 2stündl. Kontrolle in insgesamt 18 Tagesverläufen. Dabei fanden sie, daß unter der beruflichen Anstrengung und einer mangelnden Nachtruhe ein starkes Herabsinken des BZ möglich ist. Einer Abbildung dieser Arbeit ist zu entnehmen, daß die BZ-Tageskurve zwischen Hungertagen und normalen Tagen schwankten. Bemerkenswerterweise fand sich bei den Vp. in den Morgenstunden zwischen 8^h und 10^h unabhängig von der Nahrungsgabe oder Hunger ein Anstieg der BZ-Werte von 90 auf etwa 110 - 120 mg%. Von dieser Zeit an gingen die BZ-Werte zurück, um zwischen 12^h und 16^h ein Minimum zu erreichen. Der 2. Tagesgipfel war von der Nahrungsaufnahme abhängig: An den "Hungertagen" kam es zu einem erneuten Anstieg bis 22^h und von da zu einem Absinken zu tiefsten Werten zwischen 24^h und 2^h, an "Normaltagen" dagegen war der Tagesgipfel vorverlegt, er erreichte sein Maximum zwischen 16^h und 18^h. An diesen Tagen ließ sich außerdem ein weiterer Gipfel zwischen 20^h und 22^h feststellen. In dem zeitweiligen Absinken der BZ-Werte sahen SCHÖNE und ZIMMER (111) einen "kombinierten Einfluß von Nahrungsreiz, körperlicher und geistiger Ermüdung".

Auch DÜLLMANN (18), der an 3 Gesunden während der gewohnten Berufsarbeit BZ-Tageskurven erstellte, fand Schwankungen, zum Teil unabhängig von der Nahrung, und beobachtete einen flachen Verlauf der Kurve.

Die wichtigsten tagesperiodischen Lebensvorgänge, wie Puls, Temperatur, Blutdruck, Schlaf u. a. besonders auch den BZ hat JORES (55) 1935 in einer Ergebnisarbeit zusammengestellt. Bei den meisten der beschriebenen Funktionen fand er ein Maximum zwischen 15^h und 20^h und ein Minimum zwischen 1^h und 5^h. Der BZ jedoch zeigte ein entgegengesetztes Verhalten. In eigenen stündlichen Untersuchungen von 8^h bis 7^h des anderen Tages fand JORES in 7 von 10 Tagesverläufen bei KH-freier Kost eine "durchschnittliche Kurve des BZ", welche ein Maximum zwischen 24^h und 4^h und ein Minimum zwischen 15^h und 17^h aufwies. Genaue Werte führte er nicht an. Die Anzahl der Probanden hielt MEYER (76) für eine Allgemeingültigkeit der Ergebnisse für zu gering.

Der Frage nach der Ursache der beschriebenen Rhythmen ist JORES (55) besonders nachgegangen. Für den BZ bestätigte er die von FORSGREN gefundene Tatsache einer rhythmischen Tätigkeit der Leber, die ihren Ausdruck in einem entsprechenden rhythmischen Verhalten des KH-Stoffwechsels, gemessen eben am BZ, findet.

Die Tageskurve des BZ wies unter pathologischen Bedingungen (Diabetes) verstärkte Ausmaße auf. Die Differenzen zwischen Maxima und Minima nahmen zu. Den morgendlichen spontanen Anstieg des BZ (HATLEHOL) bezeichnete JORES (55) als "Blutzuckerfieber".

HOPMANN (49) hat auf Grund seiner Erfahrungen bei erwachsenen Diabetikern auf schwierige Fälle hingewiesen, welche wegen einer morgendlichen Überhöhung des Blut- und Harnzuckers einer "Kost- und Insulineinteilung trotzen". Bei fortlaufenden Untersuchungen des BZ an Hunger- oder strengen Gemüsetagen innerhalb von 24 Stunden fand er bei einem Teil der Patienten, daß der BZ während dieser Zeit von einer bestimmten Höhe kontinuierlich bis zu einem Mindestwert (124 - 103 mg%) zurückging. In einem größeren Teil der Fälle war zu beobachten, daß der BZ in den frühen Morgenstunden zwischen 4^h und 8^h trotz der Nahrungsenthaltung spontan wieder anstieg und dabei Werte von 265 mg%, ja sogar bis 468 mg% erreicht wurden. Die Maxima der morgendlichen Erhöhung lagen in den einzelnen Fällen zeitlich verschieden, manchmal mehr um 6^h und 8^h, in einzelnen Fällen auch vormittags um 11^h.

Als Ursache für den spontanen morgendlichen BZ-Anstieg diskutierte HOPMANN (49) "extrainsuläre, endokrine oder vegetative" Faktoren. Eine Insulinresistenz konnte er ausschließen, denn die Fälle mit morgendlichem BZ-Anstieg erwiesen sich in den Mittags- und Nachmittagsstunden als sehr insulinempfindlich. Daß es sich bei diesen Formen nicht um ein pathologisches Faktum handelte, konnte HOPMANN an Gesunden nachweisen, bei denen er ebenfalls eine spontane morgendliche BZ-Erhöhung feststellte.

VOGEL (121) untersuchte an 10 gesunden, allerdings unterernährten Vp. während der Berufstätigkeit in stündlichen Bestimmungen von 8^h bis 20^h den BZ. Die durchschnittliche Ausgangslage der BZ-Werte war bei der ersten Abnahme um 8^h 85 mg%. Die Durchschnittskurve des BZ stieg von 8^h - 9^h um 14 mg% an und verlief danach nahezu gleichförmig bis zur Mittagsmahlzeit um 12^h. Nach dem Essen erfolgte wieder ein Anstieg bis zu einem Gipfel von 112 mg% um 14^h. Von 14^h - 15^h sank die Kurve ab, blieb von da an bis 18^h annähernd auf dem gleichen Niveau und erreichte nach der Abendmahlzeit um 18^h einen erneuten Gipfel von 120 mg% um 19^h. In einigen Einzelkurven war nach dem Frühstück ein steiler BZ-Anstieg bis zu 120 mg%, ferner ein kontinuierlicher Abfall der BZ-Werte in den Nachmittagsstunden von 14^h - 19^h zu erkennen.

VOGEL (121) wies auf die Tatsache hin, daß die Kurvenmaxima mit nahrungsbedingten BZ-Steigerungen zusammenfallen. Dies gilt besonders für die Zeit nach dem Frühstück und nach der Abendmahlzeit. Der BZ-Anstieg nach dem Mittagessen war weniger ausgeprägt. Die aufsteigende Tendenz der BZ-Werte während der Vormittagsstunden, ebenso die fallende Tendenz in den Nachmittagsstunden können jedoch nach VOGEL durch alimentäre Einflüsse allein nicht erklärt werden. Neben der KH-Zufuhr und körperlichen Arbeit nahm er deshalb noch "Niveauschwankungen ungeklärter Genese" an, die die "BZ-Kurve so beeinflussen, daß sich ein vormittägliches Ansteigen und ein nachmittägliches Fallen in das Bild hineinprojizieren".

Im Rahmen ihrer Untersuchungen von 24-Stunden-Schwankungen verschiedener Körperfunktionen haben GÖBEL und FISCHER (32) an 10 organegesunden Probanden bei normaler Ernährung in 4-stündlichen Abständen von 12^h - 8^h am andern Tag neben der Temperatur, der Leukozyten- und Lymphozytenzahl und der Urinausscheidung auch den BZ bestimmt. Die gefundenen Schwankungen des BZ führten sie auf tagesrhythmische Veränderungen zurück.

In 2-stündlichen Untersuchungen von 8^h bis wieder 8^h an 21 Gesunden und Diabetikern mit Diabetikerdiät gewann SACHSE (105) BZ-Kurven, die kein einheitliches Maximum und kein einheitliches Minimum aufwiesen. Ein BZ-Anstieg trat in der Zeit von 8^h - 10^h in Erscheinung, dem von 10^h - 12 ein Abfall folgte. Um 16^h zeigten die Kurven der Nichtdiabetiker eine Tendenz zum Anstieg mit teilweiser Gipfelform. Nach 16^h sank die Kurve wieder bis 20^h ab. Die Diabetikerkurve stieg zwischen 22^h und 24^h an. Ein Maximum zwischen 24^h und 4^h, wie JORES (55) beschrieb, konnte SACHSE (105) zumindest bei den Diabetikern ausschließen. Er untersuchte neben dem BZ gleichzeitig den Blutdruck, um in der Gegenüberstellung zweier Rhythmen beim gleichen Menschen eine Klärung der Steuerung der 24-Stunden-Schwankungen durch das endokrine und vegetative System und der Faktoren wie Konstitution, augenblicklichen Körperzustand und Umwelt zu erhalten.

In mehreren Arbeiten beschäftigte sich MÖLLERSTRÖM (83-89) mit tagesrhythmischen Veränderungen des BZ. In seiner Dissertationsarbeit, in der er bei 37 Diabetikern 188 Tagesserien gewann (ohne Nachtuntersuchung), kam er zu folgenden Ergebnissen: Die BZ-Kurve zeigt zu gewissen Zeiten des Tages eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegen Nahrungszufuhr, die sich entweder darin äußert, daß die postalimentäre hyperglykämische Reaktion rascher verschwindet oder daß sie ganz ausbleibt. Diese herabgesetzte Empfindlichkeit gegen zugeführte Nahrung folgt einer endogenen 24-Stunden-Periodizität, die zu verschiedenen Tagen und bei verschiedenen Individuen ein unterschiedliches Verhalten aufweist. Ein relatives Minimum findet sich oft zur Mittagszeit, etwa von 12^h bis 15^h, eine stärkere Reaktion morgens und abends. Die Erscheinungen der BZ-Rhythmik finden ihre Erklärung in der FORSGREN'schen Theorie. Um den Einfluß der Nahrung auf die BZ-Rhythmik festzustellen, gab MÖLLERSTRÖM (85) gleiche Mahlzeiten in verschiedenen Zeitabständen. Die BZ-Kurve wird bei den einzelnen Tagesproben verschieden. Die immer gleichen Mahlzeiten haben also nicht den gleichen Einfluß auf den BZ. Wenn die äußeren Versuchsbedingungen konstant sind, müssen variierende Differenzen auf endogenen Voraussetzungen beruhen.

Bezüglich der äußeren Faktoren, die die Schwankungen des BZ-Gehaltes verursachen könnten, führte MÖLLERSTRÖM (89) u. a. Nahrungszufuhr und Muskelarbeit an, die aber normalerweise durch die neurohormonale BZ-Regulation ausgeglichen werden. Der Effekt der äußeren Faktoren ist von dem "funktio-

nellen metabolischen Zustand des Organismus" abhängig, was beim Diabetes besonders hervortritt, wenn der neurohormonale Regulationsmechanismus gestört ist. In umfangreichen Untersuchungen haben SCHLOMKA und Mitarbeiter (108 - 110) und MEYER (75 - 77) den genaueren Verlauf der BZ-Schwankungen aufzuschlüsseln versucht. Dabei kamen beide zu einer Typeneinteilung der Kurven. SCHLOMKA (109) ordnete die BZ-Kurven hinsichtlich des Verhaltens des Vormittags-Nüchtern-BZ in 5 Gruppen und fand eine eindeutige Abhängigkeit vom Lebensalter. MEYER (76) machte nur die Tendenzen der BZ-Bewegung zur Grundlage seiner Einordnung in 4 Gruppen. Übereinstimmend stellten beide fest, daß am Vormittag eine abfallende Tendenz der BZ-Kurve besonders häufig ist.

SCHLOMKA (109) gewann seine Ergebnisse aus Untersuchungen von insgesamt 80 Personen, wobei 10 auf jedes Lebensjahrzehnt entfielen. Die Probanden waren gesund, ruhten und blieben während der stündlichen Abnahme von 9^h bis 13^h nüchtern. Im wesentlichen wurden Kurventypen mit fallender, gleichbleibender und ansteigender Tendenz gefunden, die in besonderer Weise vom Lebensalter geprägt werden sollen. Diese Zuordnung der BZ-Bewegung zu bestimmten Altersgruppen konnten MEYER (77) bei Erwachsenen und HUNGERLAND (51) bei Kindern nicht bestätigen. Sie wiesen auf die "individuelle Variabilität" (HUNGERLAND) hin und auf eigene Untersuchungen (HUNGERLAND nach RITTER (100), MEYER (77)), die ergaben, daß der BZ bei derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen, selbst unter den gleichen Voraussetzungen erhebliche Unterschiede zeigt.

MEYER (75) kam auf Grund ausführlicher Belastungsversuche, über die später noch gesondert berichtet wird, zu dem Schluß, daß, um die Ursache für die BZ-Schwankungen zu klären, physiologische Verhältnisse Voraussetzung sind, und daß unter diesen Bedingungen der Einfluß einer Tagesperiodik festzustellen sei.

Dieser Frage nach der Tagesrhythmik ging MEYER (76) in einer grundlegenden Untersuchung nach. In 1 1/2 stündigen Abständen von 8^h bis 17^h gewann er 50 BZ-Kurven an stoffwechselgesunden Vp. Diese erhielten im Laufe des Tages beliebig verteilt 1000 ccm Tee, sonst nichts. Damit wurde einerseits eine alimentär bedingte BZ-Schwankung ausgeschlossen, zum anderen der unphysiologische Nüchternzustand vermieden. Dabei zeigten die Kurven etwa der Hälfte der Vp. in den ersten Vormittagsstunden eine absinkende Tendenz des BZ-Spiegels gegen die Mittagszeit und einen anschließenden Anstieg mit einem

Kurvengipfel zwischen 12^h und 14^h. Bei etwa einem Fünftel ergab sich eine ansteigende Tendenz mit einem Kurvengipfel bereits am Vormittag. Die dritte Gruppe der Vp. (etwa ein Viertel) wies einen fortwährenden Wechsel des BZ-Spiegels auf (Zick-zack-Kurven). Die restlichen Kurven ließen sich in keine der drei Gruppen einreihen.

Die Durchschnittskurve sämtlicher 50 Tagesprofile, die MEYER (76) in die oben beschriebenen BZ-Tendenztypen einteilte, ergab folgendes Bild: In den ersten Vormittagsstunden überwiegt ein Abfall mit einem Minimum gegen 12^h, in der Mittagszeit folgt ein ausgeprägter Anstieg mit einem Gipfel gegen 13^h. Am Nachmittag fällt das BZ-Niveau bis unter den Wert der ersten Morgenbestimmung stetig ab.

Verglichen mit dieser Durchschnittskurve haben die einzelnen BZ-Kurven aber nicht immer einen ähnlichen Verlauf. "Es ist ausdrücklich festzustellen, daß es eine normale oder typische BZ-Kurve im engeren Sinn nach unseren Erfahrungen nicht gibt." Es lassen sich lediglich bestimmte Tendenzen der BZ-Bewegung zu bestimmten Tageszeiten feststellen. Da diese Tendenzen innerhalb gewisser Grenzen an die Tageszeit gebunden wiederkehren, "halten wir den Schluß für berechtigt, daß es sich um tagesperiodische Rhythmen der BZ-Bewegung handelt".

Dieser tagesperiodischen Rhythmik ist der ganze menschliche Organismus unterworfen. Auch die FORSGREN'sche Leberhythmik ist ein Ausdruck dafür. In dieser wiederum sahen auch SCHLOMKA und MEYER die Ursache für die BZ-Bewegung.

In einer Arbeit von REGELSBERGER (96) über die vegetative Nahrungsrhythmik und ihre klinische Bedeutung fand sich auch eine Abbildung über den Tagesgang des BZ bei einem Diabetiker an einem Hungertag. Danach stieg der BZ schon kurz nach dem ersten Erwachen gegen 5^h morgens an und zeigte nach einer flachen Gipfelbildung am Vor- und Nachmittag eine deutliche Einsenkung um die Mittagszeit. Im einzelnen stieg der BZ von 150 mg% um 5^h allmählich auf 260 mg% um 11^h an, von da an ging er zurück auf 160 mg% um 16^h, um dann erneut gegen 17^h auf 190 mg% anzusteigen. REGELSBERGER betonte, daß der Frühanstieg des BZ eine "Teilerscheinung einer allgemeinen Umstellung des vegetativen Nervensystems" sei, "die mit dem Übergang vom Schlaf- zum Wachleben zwangsläufig verknüpft ist" und daß er mit

der Nahrungsaufnahme nichts zu tun habe, wohl aber mit dem Wechsel von Tag und Dunkel.

In seiner Übersichtsarbeit 1951 reihte auch MENZEL (73) die BZ-Schwankungen in die tagesperiodische Rhythmik ein.

V. BZ-BELASTUNG UND TAGESRHYTHMIK

Aus der bisher beschriebenen Literatur über BZ-Tages- und Nachtprofile ist eine deutliche Tagesperiodik erkennbar geworden. Eine experimentelle Bestätigung der tagesrhythmisch bedingten Änderungen des BZ-Spiegels konnte auch auf Grund von sog. Belastungsversuchen gefunden werden. Unter Belastung versteht man eine Beeinflussung des BZ-Spiegels durch unphysiologische Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr bzw. Nahrungskarenz oder durch Gaben von Insulin, Adrenalin oder Glukose.

Die "klassische" Belastungsprobe ist der auch heute noch in der Klinik durchgeführte STAUB-TRAUGOTT-Versuch. Zur Diagnostik einer pathologischen BZ-Regulation wird eine orale Doppelbelastung mit Glukose durchgeführt. Der Test beruht auf der Beobachtung, daß mehrere Glukosedosen, nacheinander verabreicht, den BZ nicht weiter ansteigen lassen. Ist der 2. Gipfel nach der 2. Gabe der gleichen Menge Glukose niedriger als der erste, so bedeutet das eine normale Reaktion des BZ-Regulationsmechanismus und man spricht von "positivem STAUB-TRAUGOTT-Effekt".

Eine direkte Beziehung des Glukoseeffekts zu bestimmten Tageszeiten erwähnten STAUB (114,115) und TRAUGOTT (117) nicht. Erst PETREN (92) wies darauf hin, daß der Glukoseeffekt ein wechselnder sei, und daß es neben der Menge der zugeführten Glukose noch andere Faktoren geben müsse, die auf die BZ-Kurve eine Wirkung ausüben, "Faktoren, die uns bisher unbekannt sind".

Daß zu verschiedenen Tageszeiten gleiche Belastungen verschiedene Reaktionen hervorrufen, fanden HEILIG und HOFF (zit.nach JORES (55)) und JORES (56) im unterschiedlichen Verhalten der Zuckertoleranz zu verschiedenen Tages- und Nachtzeiten, MEYER und MELZL (78) bei Insulinbelastung, MEYER und WACHOLDER (79) bei gleichen Adrenalingaben am Tage und bei Nacht, UNGER (118) bei Verabreichung von Dextrose, Insulin und Adrenalin.

ROMCKE (101) referierte eine Arbeit von MÖLLERSTRÖM über Tagesvariationen des BZ, in der gezeigt wurde, daß dieser zu bestimmten Tageszeiten, besonders zwischen 11^h und 14^h eine Tendenz zum spontanen Absinken aufweist, die so ausgesprochen sein kann, daß trotz Nahrungsaufnahme niedrigere Werte als bei Nahrungskarenz gefunden werden. ROMCKE führte dieses Phänomen zur Erklärung des so verschiedenen Ausfalls der Belastungsversuche an.

Ausgedehnte Belastungsversuche nahm, wie schon erwähnt, MEYER (75) an stoffwechselgesunden Personen vor. Im einzelnen untersuchte er die Belastung mit Flüssigkeit und den BZ bei Nüchternheit (NK) und bei normaler Nahrungsaufnahme (EK). Bei der Durchführung der Flüssigkeitsbelastung variierte er die Menge der verabreichten Flüssigkeit (Tee). In einer ersten Versuchsserie gab er 1000 ccm Tee auf einmal, in einer zweiten mehrere kleinere Flüssigkeitsmengen (TK). Bei der Gegenüberstellung der auf diese Weise erhaltenen Kurven mit denen bei normaler Nahrungsaufnahme, zeigte sich ein völlig unterschiedliches Verhalten der unter unphysiologischen Bedingungen gewonnenen Kurven (NK und einmalige Teegabe) gegenüber der TK und EK. Die TK und EK zeigten bei denselben Vp. unter verschiedenen Versuchsbedingungen öfters ein ähnliches Bild. Diese geometrische Ähnlichkeit der beiden Kurven beweist, "daß den alimentären Einflüssen keine absolute Bedeutung für den Verlauf der BZ-Bewegung zukommt", sondern daß diese "dem Einfluß der Tagesperiodik unterliegt".

Seitdem der Einfluß einer Tagesperiodik auf die BZ-Bewegung bekannt geworden ist, gewann die Wahl des Zeitpunktes für die Blutentnahme und Insulingabe zur Diagnose bzw. Therapie des Diabetes ausschlaggebende Bedeutung, worauf FORSGREN (23), LANGE und SCHLOSS (64), KRASNJANSKIJ (62), JORES (55, 58), MÖLLERSTRÖM (87), MEYER und MELZL (78), GROTE (35), WILHELMI (124), RENNER (99), MENZEL (72, 73), REGELSBERGER (96) u. a. hinwiesen.

VI. FAKTOREN, DIE DEN BZ BEEINFLUSSEN

Gegen eine Konstanz des BZ-Spiegels, selbst in physiologischen Grenzen, hat sich schon BANG (4) ausgesprochen und für die "unaufhörlichen Schwankungen" verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht. In den späteren Arbeiten wird die Frage der Beeinflussung des BZ immer wieder aufgegriffen und dabei über verschiedene exogene und endogene Momente diskutiert.

1. Mahlzeiten und Nahrungskarenz

Die ausschlaggebende und naheliegendste Ursache für Veränderungen der BZ-Werte wurde von jeher in der Nahrung erblickt. Die "alimentäre Hyperglykämie" kommt dabei nicht durch Resorption der zugeführten KH vom Darm direkt in die Blutbahn zustande, sondern auf dem Umweg über die Leber (TRAUGOTT (117), LANDOIS-ROSEMANN (63) u.a.). FORSGREN (27) sprach von einer Ausschüttung der KH in "veredelter Form" aus der Leber nach einem von der Nahrungszufuhr "bis zu einem gewissen Grad unabhängigen Eigenrhythmus". Auch nach REIN (98) führt der aus dem Darm aufgenommene Traubenzucker nie zu einer "allgemeinen, länger dauernden Hyperglykämie". Das Pfortaderblut zeige zwar einen hohen Zuckergehalt, im übrigen Körperblut steige aber der BZ auf höchstens 160 mg%. Versuche von WACHSMUTH und LOEWENECK (123) am "Eckfistelhund" (Verbindung der vena portae mit der vena cava caudalis) haben gezeigt, daß den Hauptanteil an der alimentären Hyperglykämie die Zuckerausschüttung aus der Leber bildet.

Es kann wohl gesagt werden, daß in der umfangreichen Literatur an einem Einfluß der Nahrung auf den BZ nicht gezweifelt wird (vgl. die Angaben von POLLAK (94), PETREN (92), JAKOBI und BAUMANN (53), KRASNJANSKIJ (62), VESA (119), JORES (55, 56), SCHÖNE und ZIMMER (111), MEYER (75), MAYER (71), VOGEL (121)). Das Problem der Mahlzeitabhängigkeit wurde von verschiedenen Gesichtspunkten aus angegangen.

Hinsichtlich der Dauer des Mahlzeiteinflusses fand FORSGREN (27), daß sich eine "größere Mahlzeit" infolge des langen Aufenthaltes im Digestionstrakt oft erst nach Stunden, unter Umständen erst am nächsten Morgen auswirkt. JAKOBSEN (52) und PETREN (92) beobachteten bei gewöhnlicher Kost eine Zunahme des BZ gleich nach den Mahlzeiten mit einer Dauer von 1-2 Std., HORSTERS (50) nach einer KH-Mahlzeit (200 g Weißbrot) einen mäßig steilen Anstieg mit einem Gipfel nach 1 Stunde. Nach BING und JAKOBSEN (6) trat die Steigerung des BZ auf eine Probemahlzeit (Tee und 100 g Traubenzucker) individuell verschieden ein, meist aber nach der ersten Stunde, die Abnahme nach der 2. Stunde bis zum Nüchternwert. SAKAGUCKI (106) bezeichnete ein Zurückkehren des BZ-Gehaltes zum Ausgangswert

in 1 bzw. 1 1/2 Stunden nach dem Einnehmen einer Probekost als normale "Zuckerassimilationskraft". LANDOIS-ROSEMANN (63) gab an, daß Schwankungen im BZ-Spiegel mit Höchstwerten bis zu 180 mg% 2 1/2 - 4 Std. nach dem Mittagessen auftreten und von Menge und Art der Nahrung abhängig seien.

Was die Zusammensetzung der Nahrung betrifft, stellten TRAUGOT (117), PETREN (92), MEYER (75) und LUCIUS (bei Säuglingen) (69) übereinstimmend eine Steigerung des BZ nach KH-Mahlzeit fest, jedoch nicht einheitlich eine gleichsinnige Korrelation zwischen BZ-Steigerung und zugeführte KH-Menge. Während POLLAK (94) keine Beeinflussung des BZ durch KH-freie Kost annahm, hatte nach PETREN (92) auch reine Eiweißnahrung eine regelmäßige Steigerung zur Folge, reine Fett-nahrung dagegen nicht. JAKOBSEN (52) sah keine deutliche Veränderung der BZ-Konzentration bei Eiweißgabe, Fett übte auf die BZ-Kurve nur nach Stärke einen "eigentümlichen Einfluß" aus. Eine Abhängigkeit des BZ vom Gehalt der Kost an KH in Form einer Steigerung beobachtete auch KRASNJANSKIJ (62). Seine Versuche mit bloßem Kauen der Nahrung zeigten, daß dabei Nerveneinflüsse von Seiten des Verdauungstraktes nicht in Frage kommen.

Wertvolle Ergänzung und Klärung für die Untersuchung des Mahlzeiteinflusses stellen die Bestimmungen der BZ-Werte im Nüchtern- und Hungerzustand dar.

Schon BROESAMLEN (12) erkannte eine, allerdings nur unbedeutende Schwankung des Nüchtern-BZ bei Gesunden ohne Arbeitsleistung, von erheblichen Schwankungen sprachen SCHLOMKA und PETERMANN (110), RITTER (100), WOLFF (125) u. a. . SCHLOMKA (108) berücksichtigte bei seinen Nüchternuntersuchungen an 51 Vp. von 9^h - 13^h besonders die Mahlzeit am Vorabend. Das Absinken des Nüchternwertes sei keine pathologische Erscheinung, sondern beruhe auf mangelndem Glykogenbestand der Leber oder einer im Lauf des Vormittags eintretenden Erschöpfung desselben.

Das Verhalten des BZ im Hunger wird verschieden beurteilt. PETREN (92) beobachtete beim Gesunden am 1. Hungertag eine Senkung des BZ, die am 2. Hungertag unverändert blieb. Nach BROCK (11) dagegen fiel der BZ beim gesunden Erwachsenen in den ersten 48 Stunden im allgemeinen nicht ab. Im weiteren Verlauf der ersten Woche trete jedoch eine Hypoglykämie auf, die in der zweiten Woche von einem Anstieg des BZ gefolgt werde. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch BUTZ (13) mit der Feststellung, daß längere

Hungerperioden ein deutliches Absinken des BZ bewirken und im Anschluß daran nach einiger Zeit wiederum eine Hyperglykämie auftrate.

BROCK (11) wies darauf hin, daß die Höhe des BZ weitgehend vom gesamten Nahrungsmilieu abhängig sei. Diese Tatsache kommt auch in den tiefen Nüchternwerten zum Ausdruck, die VOGEL (121) in den Nachkriegsjahren an Gesunden mit reduziertem Ernährungszustand feststellte.

Trotz völliger Nahrungskarenz berichteten KRASNJANSKIJ (62) und PANSINI (91) von Schwankungen des BZ im Hunger. Diese Beobachtungen und die Erkenntnisse der Veränderungen des Nüchtern-BZ berechtigen zu dem Schluß, daß die Mahlzeit als exogener Faktor auf den BZ zwar einwirkt, aber nicht die absolute Ursache für seine Schwankungen darstellt.

2. Muskeltätigkeit und Arbeit

Da die Dextrose "das wesentliche Betriebsmaterial oder jedenfalls die primäre Form desselben darstellt für alle Leistungen muskulärer Arbeit" (SCHLOMKA (108)), wurde auch die Muskeltätigkeit als beeinflussender Faktor auf den BZ-Spiegel betrachtet, ihre spezifische Wirkweise jedoch verschieden beurteilt.

Ein kurzes, teils beträchtliches, teils mäßiges Ansteigen des BZ zu Beginn der körperlichen Arbeit und ein anschließendes Absinken beobachteten SCHLOMKA (108), DÜLLMANN (18), WOLFF (125), MEYTHALER (80) u. a. Auf eine anfängliche "Arbeitshyperglykämie" folge eine "symptomatische Hypoglykämie" (MEYTHALER (80)). Eine Deutung dieser vorübergehenden Steigerung des BZ gab v. NOORDEN (90): Die rasch einsetzende Muskelarbeit führe zu "etwas verschwenderischem Ausschütten von Zucker" aus den aufgespeicherten Energiequellen. Später, wenn die Vorräte nachlassen, werde "sparsamer gewirtschaftet". DÜLLMANN (18) sprach von einem Reiz der Muskelarbeit zu einer Hyperglykämie.

BROESAMLEN (12), BOJE (9), HOCHREIN, MICHELSEN und BECKER (46) und HAFEMANN (36) fanden ein stetiges Absinken des BZ bei Muskeltätigkeit. GROTE (zit. nach BROESAMLEN (12)) stellte zunächst einen horizontalen, dann absinkenden Verlauf, DÜLLMANN (18) teils einen Anstieg, teils ein Abfallen des BZ nach Muskelarbeit fest. Den Anstieg

beobachtete DÜLLMANN bei niedrigem (Nüchtern-) BZ, die Senkung dagegen bei erhöhtem BZ-Gehalt. Für die Wirkung der Muskeltätigkeit ist also die Ausgangssituation (Ruhe-BZ) von Bedeutung.

BROESAMLEN (12) erklärte die widersprechenden Angaben über den Einfluß der Muskelarbeit auf den BZ aus dem verschieden gewählten Zeitpunkt der BZ-Bestimmung, SCHLOMKA (108), MEYTHALER (80) und LANDOIS-ROSEMANN (63) wiesen auf den unterschiedlichen Trainingszustand der Vp. hin, wobei beim Trainierten nach SCHLOMKA der BZ-Gehalt zunächst anstieg und noch für einige Zeit nachher erhöht blieb, nach MEYTHALER ohne "Arbeitshyperglykämie" sofort eine Hypoglykämie auftrat. Der sog. "tote Punkt" oder Sportschock, der mit tiefen BZ-Werten einhergeht, beruhe nicht auf Glykogenarmut der Leber, sondern auf "Adrenalinmangel infolge plötzlichen Versagens des sympathiko-adrenalen Systems" (MEYTHALER).

Bei der Beurteilung der unterschiedlichen Ergebnisse über den Einfluß der Muskeltätigkeit auf den BZ ist ferner zu berücksichtigen, daß den Untersuchungen obiger Autoren eine nach Art, Dauer und Intensität unterschiedliche Arbeitsleistung zugrunde lag.

In einem zusammenfassenden Überblick über "Physiologie und Pathologie der BZ-Regulation" kam POLLAK (94) zu der Feststellung, daß der BZ-Spiegel unter "sehr verschiedenen äußeren und inneren Bedingungen" und "sowohl bei ganz verschiedener Größe der KH-Bestände des Körpers als auch bei sehr verschiedener Intensität des KH-Stoffwechsels sein charakteristisches Niveau" beibehält. Später betonte MÖLLERSTRÖM (88), daß die BZ-Kurve durch die Arbeit "überhaupt nicht beeinflusst" wird. Auch LANDOIS-ROSEMANN (63) fand zwischen körperlicher Arbeit und BZ-Spiegel "keine bestimmte Beziehung".

Wie die Zufuhr, so ist also auch der Verbrauch von KH nicht ausschlaggebend, höchstens modulierend für den BZ-Spiegel.

3. Alter, Geschlecht und Konstitution

Nicht nur Umweltfaktoren, sondern auch persönliche, auf Natur und Anlage des Einzelnen beruhende Gegebenheiten sollen für das Verhalten des BZ eine Rolle spielen.

Der Einfluß des Alters wurde von ROMCKE (101), PUNSCHER (95), BUTZ (13), v. NOORDEN (90) u.a. darin gesehen, daß der BZ in seinen absoluten Werten infolge einer "Abnahme der Assimilationsfähigkeit für KH" (PUNSCHER) mit zunehmendem Alter ansteigt. Untersuchungen ergaben, daß im Alter eine höhere und länger dauernde Hyperglykämie besteht (PUNSCHER, ROMCKE, POLLAK (94), BUTZ), und daß auch der Nüchtern-BZ mit steigendem Lebensalter höher liegt (SCHLOMKA und FRENTZEN (109), MEYER (77)). Während SCHLOMKA und FRENTZEN mit steigendem Alter ein geringeres Ausmaß der Spontanschwankungen des Vormittags-Nüchtern-BZ annahmen und sich also für eine eindeutige Abhängigkeit der Schwankungsbreite des BZ vom Lebensalter aussprachen, und RUMPF (104) den BZ sogar als eine "Funktion des Lebensalters" betrachtete, kamen andere Autoren zu einschränkenden Ergebnissen. ROMCKE (101) und POLLAK (94) fanden keinen bzw. nur einen geringen Einfluß des Lebensalters auf die Höhe des Nüchtern-BZ. Bei BING und WINDELÖW (7) war der BZ in allen Altersgruppen, außer bei Säuglingen, der gleiche und nach MEYER (75) ließ sich nur eine mit zunehmendem Alter (ab 5. Lebensjahrzehnt) "häufig vorkommende Tendenz zur BZ-Erhöhung", aber sonst "keine regelmäßige Abhängigkeit des BZ-Niveaus vom Lebensalter" nachweisen.

Nur wenige Autoren erörterten eine Beziehung des Geschlechts zum BZ. SCHLOMKA (108) beobachtete zwar bei seinen weiblichen Probanden eine absolut wie relativ tiefere Senkung des Nüchtern-BZ, im Endergebnis aber keine ausgeprägte Differenz. Auch MEYER und MELZL (78), MAYER (71) und BROCK (11) erblickten im BZ-Verhalten der Geschlechter keinen signifikanten Unterschied.

Die Frage der Abhängigkeit des BZ-Verhaltens von verschiedenen Körperbautypen haben SCHÖNE und ZIMMER (111) und SACHSE (105) zwar angeschnitten, ohne jedoch Gültiges darüber auszusagen. BROCK (11) hielt die Höhe des BZ-Spiegels für konstitutionsbedingt. Entsprechend der Einteilung der Konstitutionstypen nach KRETSCHMER untersuchte MEYTHALER (80, 81) den BZ bei Pyknikern, Athleten und Leptosomen. Dabei stellte er als einen der "auffallendsten Unterschiede in der Reaktionsweise" der drei verschiedenen Körperbautypen "die Größe der Wirkungsintensität des Inselhormons" fest. Der Pykniker verfüge über ein gut ausgebildetes Inselsystem und starken Gegenregulationsapparat, so daß experimentelle oder funktionelle Störungen der BZ-Regulation gut ausgeglichen werden. Beim Athleten überwiege der Inselapparat das adrenale System. Die Wirkungsintensität des Insulins sei maximal.

Beim Leptosomen dagegen sei der Inselapparat und das Adrenalinsystem schwächer ausgeprägt. Eine Zuckersenkung stelle deshalb beim Leptosomen eine "viel größere Gefahr für den Organismus dar als beim Pykniker". Mit MEYTHALER (80) muß aber gesagt werden, daß die Unterschiede in den Kurven mit der Abnahme der Reinheit der Konstitution verwischen, und daß sich in den Kurven der Mischtypen entsprechend der konstitutionellen Zusammensetzung Übergänge zeigen.

4. Individuelle Variabilität und psychische Beeinflussung

Wie GÖTZKY (33), POLLAK (94), MÖLLERSTRÖM (85), JORES (56), MEYER (76), MEYER und MELZL (78) darauf hinwiesen, ist die BZ-Höhe auch individuell verschieden, sei es nun auf Grund einer kürzeren oder längeren Verweildauer der Nahrung in der Magen-Darm-Passage (BING und JAKOBSEN (6)), oder weil die vegetative Tonuslage bei der Vp. jeweils eine andere war (MEYER (76)), oder infolge einer von Mensch zu Mensch variierenden Steuerung der BZ-Bewegung durch das vegetative und hormonale System oder entsprechend einem nach dieser oder jener Richtung ausgeprägten "individualcharakteristischen" BZ-Wert (POLLAK (94)).

HUNGERLAND (51) unterschied eine "individuelle Variabilität", d.h. eine Variabilität beim einzelnen Individuum und eine "allgemeine Variabilität", d.h. Variabilität bei verschiedenen Individuen. Die Ursache für diese "biologische Variabilität" erblickte er in der großen Zahl der wirksamen Komponenten im Organismus. Es ist offenbar so, "daß das, was für verschiedene Individuen zur gleichen Zeit gilt, auch für ein Individuum zu verschiedenen Zeiten gilt". Eine Typeneinteilung der BZ-Kurven nach verschiedenen Altersgruppen, wie sie SCHLOMKA (109) angab, hielten MEYER (76), RITTER (100) u. HUNGERLAND (51) für nicht zutreffend, eher könnte man individuell verschiedene Kurventypen annehmen, wenn man überhaupt "einen Menschen stets demselben Typ zuordnen" kann (RITTER). HUNGERLAND schrieb in diesem Zusammenhang, daß typische Kurven nur durch Mittelwertskurven dargestellt werden können.

Von der individuellen Variabilität bestehen nur fließende Übergänge zu einer psychischen Beeinflussung des BZ, wie sie von HORSTERS (50), MEYER (75-77), MAYER (71), RUMPF (104), VOGEL (121), u.a. angenommen und meist im Sinne einer Hyperglykämie gedeutet wurde. (Vgl. Hyperglykämie und Glukosurie bei Fliegern, Examenskandidaten und Fußballwettspielern (MEYTHALER und KÜHNLEIN (82) u.a.).

5. Schlaf

Die Angaben in der Literatur über die Beziehung von Schlaf und BZ sind nicht einheitlich.

HATLEHOL (38) erblickte im Schlaf die Ursache für den paradoxen nächtlichen BZ-Anstieg. v. EULER und HOLMQUIST (19) verknüpften FORSGRENS Leberhythmik mit dem Wechsel zwischen Schlaf und Wachzustand und fanden ebenso wie HEILIG und HOFF (42) einen Unterschied des Adrenalinegehalts im Wachsein und im Schlaf. Ferner stellten HEILIG und Hoff nach KH-Belastung einen größeren BZ-Anstieg im Schlaf als im Wachzustand fest. Der Anstieg ist aber nicht an die Nacht, sondern an den Schlaf gebunden, wie ihre Versuche mit Schlafmitteln ergaben. Während HEILIG und HOFF, JORES (55) u.a. den BZ im Schlaf erhöht fanden, beobachtete DIENST (16) ein Sinken des BZ. Für LANGE und SCHLOSS (64) stand der BZ-Anstieg am Morgen in keinem unmittelbaren Zusammenhang zum Erwachen.

Die nächtlichen BZ-Schwankungen und den morgendlichen Anstieg, den JAKOBI und BAUMANN (53) in ihrem "Nachtprofil" beschrieben, wurden nicht auf Einflüsse der Ernährung zurückgeführt, sondern zu vegetativ-hormonalen Funktionsänderungen im Schlaf in Parallele gesetzt.

Zu dieser Frage äußerten sich JORES (55) und MENZEL (73) in grundsätzlicher Stellungnahme und erklärten, daß aus der Parallelität zweier Vorgänge nicht auf ihre Kausalität geschlossen werden darf. Unter den Faktoren, die einen Einfluß auf den BZ ausüben, nimmt also der Schlaf eine Sonderstellung ein. Da der Schlaf selbst einer übergeordneten Steuerung unterliegt, kann er nicht als primär kausale, sondern nur mittelbare Ursache für Veränderungen des BZ-Spiegels im Schlaf verantwortlich gemacht werden. Nach JORES und MENZEL wirkt er nur verstärkend auf "Erscheinungen, die in der Nacht auch ohne ihn auftreten" (MENZEL), d.h. auf "Tonusänderungen des vegetativen Systems" (JORES), die in einem Überwiegen des Parasympathikus bei Nacht gegenüber dem Sympathikus bei Tag (JORES, MENZEL, de RUDDER (102)) besteht.

6. Blutzucker-Tagesrhythmik

Die beschriebenen Faktoren, seien sie nun mehr exogener oder endogener Natur, können also das Zustandekommen der BZ-Schwankungen nicht genügend erklären. Es wird sich immer um ein "Interferenzphänomen" handeln (MÖLLERSTRÖM (87)).

Das charakteristische unterschiedliche BZ-Verhalten im Verlauf einer 24-Stunden-Periode erfordert jedoch einen besonderen Kausalzusammenhang. An Hand der angeführten Literatur erblicken wir die maßgebliche Beeinflussung der BZ-Bewegung in der "Tagesrhythmik".

Vom "unbekannten Faktor" HATLEHOLs (38) verfolgten wir die Frage nach der Ursache für die tageszeitlichen Schwankungen des BZ-Spiegels über zahlreiche Erklärungsversuche bis FORSGREN, der mit der Entdeckung der Leberhythmik eine Grundlage für die rhythmische Betrachtung der Lebensvorgänge schuf. Die vielen BZ-Tages- und Nachtprofile an Diabetikern und Gesunden, die in der Zeit nach FORSGREN aufgestellt wurden, fanden ihre Deutung auf verschiedenste Weise, die meisten Autoren aber, hauptsächlich MEYER (75) kamen zu dem Schluß, daß die Steuerung der BZ-Kurven "maßgeblich von der Tagesrhythmik beeinflusst oder von ihr möglicherweise allein abhängig ist."

Eine Bestätigung der Tagesrhythmik ergab sich auch aus umfangreichen Belastungsversuchen und der Beobachtung der verschiedenen Insulinempfindlichkeit zu verschiedenen Tageszeiten.

VII. DIE RHYTHMIK IM LEBENSGESCHEHEN

1. Das Problem der Rhythmik und ihre Verursachung

Vor etwa 30 Jahren hatte KLAGES (59) die Rhythmik als Wiederholung von Ähnlichem in ähnlichen Zeitabschnitten definiert und von der Periodik als der Wiederkehr von Gleichem in gleichen Zeitabschnitten unterschieden. In der Medizin und Biologie wird jedoch eine exakte Trennung zwischen Rhythmik und Periodik nicht durchgeführt.

Auf der 4. Konferenz der Internationalen Gesellschaft für biologische Rhythmusforschung 1955 führte WACHHOLDER (122) das Wort "Rhythmus" auf das griechische *ῥέειν* (= fließen) zurück. "Fließen heißt jedoch: sich unter Wahrung des Zusammenhangs stetig verändern". Dazu muß noch ein Zweites treten, nämlich, "daß der Vorgang gegliedert ist". In Ergänzung zu KLAGES, nach dem Rhythmus auch "gegliederte" Stetigkeit ist, kommt WACHHOLDER zu folgender Definition: "Von Rhythmus reden wir, wenn ein im stetigen Flusse sich befindendes gegliedertes Geschehen vorliegt".

Einen Überblick über die Ergebnisse der biologischen Rhythmusforschung bis 1951 gab MENZEL (73) in seiner Arbeit: "Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre in bezug auf die Medizin". Seiner Einteilung der Rhythmen im biologischen Geschehen legte er die verschiedenen Zeitabschnitte zugrunde, in denen sich "Ähnliches" wiederholt und sprach von Sekunden-, Minuten- und Stundenrhythmik, Tag- und Nachtrhythmik, Monats- und Jahresrhythmik. Der Tag-Nachtrhythmik kommt dabei eine besondere Bedeutung zu.

Nach JORES (55) sind Tagesrhythmen "allgemein biologische Phänomene", die sich beim Menschen, beim Tier und bei der Pflanze (vgl. sog. Pflanzenuhr) in gleicher Weise finden. Rhythmik läßt sich aber nicht nur in der belebten, sondern auch in der unbelebten Natur erkennen. Unter Hinweis auf Wellenschlag, Ebbe und Flut, den Gang der Gestirne usw. sprachen manche Autoren (WACHHOLDER, JORES, de RUDDER (102)) von "kosmischer" oder "terrestrischer" bzw. "extraterrestrischer" Rhythmik.

In seinem zusammenfassenden Bericht über "Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen" unterschied JORES (55) 1935 zwischen "echten 24-Stunden-Rhythmen", die von Ruhe, Bewegung, Nahrungsaufnahme und Schlaf unabhängig sind und also nur eine Bindung an die Tageszeit erkennen lassen, und (seltener vorkommende) "gekoppelte Rhythmen", die an den Schlaf gebunden sind. Lebensweise, Milieu und andere Umweltfaktoren können die Rhythmik zwar verwischen, jedoch nie völlig aufheben. Die Steuerung der Tagesperiodik erfolgt vom vegetativen und endokrinen System und zwar überwiegend von Hypophyse und Nebenniere. Adrenalin und erhöhter Sympathikotonus beherrschen den Tag, Melanophorenhormon und erhöhter Parasympathikotonus die Nacht und stellen die "unmittelbare" Ursache der 24-Stunden-Rhythmik dar. Außerhalb des Organismus muß es aber nach JORES noch einen Faktor geben, der auslösend auf diese 24-Stunden-Rhythmik einwirkt.

Dieser äußere Faktor sei nicht sicher bekannt. JORES glaubt an eine Gebundenheit an die jeweilige Ortszeit und an den Einfluß eines "kosmischen Faktors". Die Tagesperiodik des Menschen ist, wie JORES (57) 1938 zusammenfassend schreibt, "ein vielfach voneinander abhängiger endokrin-vegetativ gesteuerter Vorgang", der z.T. endogen, durch eine "innere Uhr", z.T. durch terrestrische und extraterrestrische Vorgänge reguliert wird. Unter den extraterrestrischen Vorgängen kommt dem Wechsel von Licht und Dunkelheit, der in erster Linie die Tätigkeit der Hypophyse beeinflußt, eine besondere Bedeutung zu.

VÖLKER (120) nahm wie JORES eine ortszeitliche Fixierung der Tagesperiodizität an, die aber unabhängig vom Stand der Sonne oder von ihrem Auf- oder Untergang sei. Während nach RENNER (99) "alles für die Prädominanz endogener Vorgänge für das Zustandekommen der biologischen Rhythmik spricht", machte de RUDDER (102) vorwiegend äußere Faktoren, und zwar ebenfalls kosmische bzw. extraterrestrische und atmosphärische Einflüsse für das Entstehen des Tagesrhythmus beim Menschen verantwortlich.

Eine eigene Ansicht, wie schon bei der Stellungnahme zu FORSGRENs Leber-rhythmik erwähnt, vertritt REGELSBERGER (97). Eine vegetative Rhythmik kommt nach ihm auf Grund direkter und indirekter Nahrungsreflexe im Sinne PAWLOWS zustande.

Nach ASCHOFF (2) beruht die 24-Stunden-Rhythmik auf einer angeborenen endogenen Komponente und wird bestimmt durch exogene Faktoren, die er "Zeitgeber" nannte und von denen er als den wichtigsten den Wechsel zwischen Hell und Dunkel betrachtete.

2. 24-Stunden-Rhythmik verschiedener Körperfunktionen

"Für nahezu alle vegetativen Funktionen gibt es eine 24-Stunden-Rhythmik" (JORES (55)), sogar Geburt und Tod, Koliken und andere akuten Krankheitserscheinungen treten zu bestimmten Tageszeiten gehäuft auf.

Die tagesperiodischen Schwankungen des BZ und die entscheidende Bedeutung der von FORSGREN entdeckten Leber-rhythmik haben wir eingehend erörtert. Noch andere Organsysteme, die in Beziehung zum BZ stehen, sollen tagesrhythmischen Veränderungen unterliegen, wie HOLMGREN (48) und BÄNDER (3) in ihren Tierversuchen an Nebenniere, Schilddrüse und dem Inselorgan des Pankreas nachweisen konnten. Die rhythmische Tätigkeit der Nebenniere

zeigt sich in einem entsprechenden Adrenaliningehalt des Blutes, der nach JORES (55), v. EULER und HOLMQUIST (19), HEILIG und HOFF (42) in der Nacht geringer ist als am Tag.

Über einen 24-Stunden-Rhythmus, der noch bei anderen Körperfunktionen, wie Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Wasserausscheidung, elektrischem Hautwiderstand u. a. gefunden wurde, haben JORES (55) 1935 und MENZEL (73) 1951 zusammenfassend berichtet. Die neuesten, eingehenden Untersuchungen tagesperiodischer Schwankungen dieser verschiedenen Körperfunktionen wurden von HELLBRÜGGE und seinem Arbeitskreis (s. HELLBRÜGGE und RUTENFRANZ (39), HELLBRÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ (40), LANGE (65) u. a.) durchgeführt. Übereinstimmend wurde bei den meisten der untersuchten Rhythmen ein Kurvenverlauf erhalten, der am Vor- und Nachmittag je einen Gipfel und dazwischen eine deutliche Mittagssenke aufweist.

Dieser Tagesrhythmus der Lebensvorgänge spiegelt sich in der Tageskurve der physiologischen Leistungsbereitschaft wider, die von GRAF (34) ermittelt wurde. Die Leistungsbereitschaft wäre demnach eine Funktion der einzelnen Tagesrhythmen. Nach GROTE (35) ist die Periodik "die Leistungszeit des Organismus". JORES (55) nahm dagegen an, daß die Leistungsfähigkeit des Menschen selbst einem eigenen rhythmischen Wechsel unterliege und also nur parallel zu den vegetativen Zyklen verlaufe. MENZEL (73) fand in Übereinstimmung mit den Kurven von GRAF und HELLBRÜGGE ein morgendliches Leistungsmaximum mit einem Abfall gegen Mittag und, unabhängig von der Nahrungsaufnahme einem "endogenen Rhythmus" entsprechend, einen zweiten Höhepunkt am Nachmittag.

Bei Untersuchungen in einem Gaswerk mit Schichtarbeit registrierten BJERNER und SVENSSON (8) die Zahl der Ablesungsfehler zu verschiedenen Zeitpunkten. Die erhaltene Kurve zeigte Spitzen zwischen 14^h und 16^h und 2^h und 4^h, die nicht vom Schichtwechsel beeinflusst waren, d.h. nicht von einer zunehmenden Ermüdung der Arbeiter bedingt sein konnten. Einen Abfall der Leistungen während der Nacht (Tiefpunkt bei 2^h) erkannte auch DASSAU (15) mit Rechentestverfahren. Eine Prüfung der Rechengeschwindigkeit, die HELLBRÜGGE und RUTENFRANZ (39) während des Tages an Schülern durchführten, ergab ein deutliches Nachlassen der geistigen Leistung in der Zeit um 14^h.

HAFEMANN (36) verabreichte Schulkindern, die im Laufe des Vormittagsunterrichts ein Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit aufwiesen, Dextrose und stellte danach eine deutliche Leistungssteigerung fest. Auf Grund gleichzeitiger Bestimmungen des BZ schloß er auf einen Zusammenhang zwischen BZ-Gehalt und Leistungsfähigkeit. Das Zurückgehen der geistigen Leistungen kann mit der bekannten physiologischen Erscheinung erklärt werden, daß die Nervenzellen am empfindlichsten auf eine Entzuckerung des Blutes reagieren.

Die physiologische Schwankung der Leistungsdisposition ist individuell sehr verschieden, jedoch bei jedem Menschen vorhanden. Sie "kann durch äußere Einflüsse zwar modifiziert, aber nicht beseitigt werden " (LEHMANN (66)).

3. Die Bedeutung der Tagesrhythmik

Da das Arbeiten nach einem Rhythmus einem "physiologischen Erfordernis" und einer "Anpassung an die Natur des Menschen" (LEHMANN) entspricht, kann das Wissen um die tagesperiodischen Vorgänge für die persönliche Schaffenskraft und Leistungsfähigkeit von grundlegender Bedeutung sein.

Umgekehrt kann eine Diskrepanz zwischen Lebensweise und Rhythmik funktionelle Störungen und Krankheiten hervorrufen (JORES (55), MENZEL (73), SCHULTZ (112), ARBORELIUS (1), REGELSBERGER (96) u. a.). Der Erfolg eines Kuraufenthaltes ist oft allein darauf zurückzuführen, daß dem kranken Menschen wieder zu einem geregelten Lebensrhythmus verholfen wurde.

Die Kenntnis der rhythmischen Lebensvorgänge bedeutet für den Arzt noch eine weitere Konsequenz: sich in Diagnose und Therapie nicht nach einem starren Schema, sondern nach der "natürlichen Chronologie" (JORES (55)) zu richten.

B. KINDER

I. BESONDERHEITEN IM BZ-VERHALTEN BEIM KIND

Die rhythmischen Verhältnisse des BZ beim Kind sind noch keineswegs befriedigend geklärt. Da die an Erwachsenen erhaltenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auch für das Kind Gültigkeit zu haben brauchen, sei im Folgenden auf Besonderheiten des kindlichen BZ-Verhaltens eingegangen, die sich nach BROCK (11) hauptsächlich in "relativ niedrigen Durchschnittswerten des Nüchtern-BZ" und in einer "größeren Labilität gegenüber exogenen Einflüssen" äußern.

1. Der Nüchtern-BZ beim Kind

Unter Nüchternwert beim Kind verstanden HEYMANN und HOWE (44) und LUCIUS (69) den Wert nach 4-stündiger Nahrungskarenz, den LUCIUS "relativen Nüchternwert" nannte im Gegensatz zum Nüchternwert nach der Nachtpause. Eine Karenz, die über 4 Stunden hinausgehe, ergebe bereits Hungerwerte (HEYMANN und HOWE, KOECHER (61)).

COBLINER (zit. nach BING und WINDELÖW (7)) hatte als einziger bei Säuglingen Werte gefunden, die im Mittel höher lagen als die der Erwachsenen. Diese Ergebnisse konnten von späteren Autoren nicht bestätigt werden und wurden wegen der unzuverlässigen Bestimmungsmethode (Methode nach Moekel und Frank) auch nicht für richtig erachtet.

Übereinstimmend fanden GÖTZKY (33), BING und WINDELÖW (7), RUMPF (104), MARTINOLLI (70), LUCIUS (69) mit der Bang'schen Mikromethode bei Neugeborenen und Säuglingen die niedrigsten Durchschnitts-Nüchternwerte (GÖTZKY: 85 mg%, RUMPF: 76 mg%, LUCIUS: 82 mg%), die mit dem Alter ansteigen und beim Kleinkind nach RUMPF 83 mg%, nach GÖTZKY und LUCIUS 95 mg% betragen, beim 1-12 Jährigen nach GÖTZKY 102 mg% ausmachen. Es ergibt sich also eindeutig, daß "je jünger das Individuum, umso tiefer der Nüchternwert" ist. Beim Säugling sind Werte bis 70 mg% erlaubt, beim Neugeborenen dürfen sie noch tiefer sein (FANCONI (20)).

2. Die Restreduktion

FURUHJELM und Mitarbeiter (29) verglichen an Hand ausgedehnter Untersuchungen die Ergebnisse der BZ-Bestimmungen nach der Hagedorn-Jensen-Methode mit den Werten, die nach Somogyi-Nelson gewonnen wurden. Die Differenz der nach diesen Methoden erhaltenen Werte soll auf der Restreduktion beruhen. Dabei ergaben die Versuche, daß Neugeborene und Säuglinge eine größere Restreduktion aufweisen als Kinder im Schulalter und Erwachsene, bei denen die Höhe der Restreduktion zwar individuell verschieden, aber doch als konstant angesehen werden kann. (S. Kapitel Methodik)

3. Einflüsse auf den kindlichen BZ

Hunger, Ernährungszustand und Mahlzeit

Die "größere Labilität gegenüber exogenen Einflüssen", von der BROCK (11) sprach, äußert sich sehr eindrucksvoll im Hunger. LINDBERG (67) behauptete zwar, daß der kindliche BZ sich im Hunger wie beim Erwachsenen verhalte, spätere Arbeiten ergaben jedoch, daß bei Schulkindern der Abfall des BZ nach längerem Hungern wesentlich stärker ist als bei Erwachsenen, und zwar umso rascher und tiefer, je jünger das Kind ist. Nach zweitägiger KH-freier Kost sinkt der BZ progradient bis auf 30-55 mg% bzw. bis "in den Bereich der Schockgrenze" (BROCK), HEYMANN und HOWE (44) stellten bei plötzlichem Entzug von Zucker bei Kindern Werte fest, die einer ausgesprochenen, sonst nur unter krankhaften Bedingungen vorkommenden Hypoglykämie entsprechen. Auch MOGWITZ (zit. nach PUNSCHER (95)) berichtete, daß bei Kindern nach 24-30 stündigem Hungern die BZ-Werte bis zur Hälfte des ursprünglichen Wertes absinken können, und daß eine Mahlzeit, die nach einer solchen Hungerperiode eingenommen wird, oft eine vorübergehende Hyperglykämie bedinge.

MAYER (71) erwähnte eine besondere Empfindlichkeit des Säuglings gegenüber Hunger, nach RUMPF (104) ist der BZ-Spiegel sogar eine "Funktion des Hungers". Je länger der Säugling fastet, desto tiefer sinkt der BZ-Spiegel. Die Geschwindigkeit des Fallens ist wiederum eine "Funktion des Ernährungszustandes". Je schlechter der Ernährungszustand, desto rascher falle der BZ während des Fastens. Bei unterernährten Kindern ist der BZ dementsprechend herabgesetzt, mit Besserung des Zustandes steigen die BZ-Werte an (HELMREICH (43)).

BROCK (11) betonte, daß die Höhe des BZ weitgehend vom gesamten Nahrungsmilieu abhängig ist." Die regelmäßige und ausreichende Verabreichung von KH versetzt den Organismus in eine optimale Bereitschaft, KH zu verwerten. KH-Verabreichung bedeutet ein Training für alle Mechanismen, die den KH-Haushalt beeinflussen." Auch eine am Vortag gereichte Nahrung wird sich auf den Ablauf der BZ-Kurve auswirken (BROCK).

Die Angaben über den Einfluß der Mahlzeit auf den kindlichen BZ sind in der Literatur sehr selten, und die Ergebnisse für das kindliche Verhalten uncharakteristisch.

BING und WINDELÖW (7) und BERTAZOLLI (5) fanden die BZ-Kurve des Kindes nach Normalkost nicht abweichend von der des Erwachsenen. BERTAZOLLI untersuchte ferner den BZ bei verschiedenen Diäten und erhielt ein geringeres Ansteigen des BZ nach KH-reicher Diät als nach Normalkost und erklärte diese Erscheinung mit einer Störung des neurohormonalen Gleichgewichts durch die verschiedenen Diäten. GÖTZKY (33) und POLLAK (94) kamen dagegen zu anderen Befunden: Sehr stark KH-reiche Nahrung steigere den BZ vorübergehend ganz erheblich. RUMPF (104) beobachtete einen Parallelismus zwischen der glykämischen Reaktion und der Quantität der zugeführten KH; nach kleinen Gaben erfolgt also nur ein geringer, nach größeren ein stärkerer Anstieg des BZ.

Die Dauer des Mahlzeiteinflusses wird verschieden beurteilt. RUDESILL (103) bestimmte an 288 Kindern im Alter von 2-15 Jahren vor und 1/2 Stunde nach dem Frühstück den BZ und fand praktisch keinen Unterschied. BING und WINDELÖW (7) stellten 1 Stunde nach der Mahlzeit die höchsten BZ-Werte fest, die in den folgenden Stunden schnell wieder abnahmen. Nach GÖTZKY (33) stieg der BZ-Wert bei seinen Versuchen an 100 Kindern erst 1 1/2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme an, um nach 2 Stunden langsam, nach 3 Stunden schnell bis zum Nüchternwert abzufallen, der nach 4-5 Stunden erreicht ist. Bei BERTAZOLLI (5) (12 Kinder von 3-8 Jahren) lag das Maximum schon 1/2 Stunde nach der Mahlzeit, die Hypoglykämie nach 2 Stunden, die Rückkehr zur Norm nach 3 Stunden. In ihren Untersuchungen bei Säuglingen fand LUCIUS (69) die BZ-Kurve in keinem Fall schon 1 Stunde nach der Nahrungsaufnahme zur Norm zurückgekehrt, und nur in wenigen Fällen sei eine Zeit von 3 Stunden ausreichend, um eine völlige Rückkehr beobachten zu können.

KH- Belastung

Werden Säuglinge und Kinder mit der gleichen Menge Glukose pro kg Körpergewicht wie Erwachsene belastet, so zeigen die Kinder "flachere Kurven, und zwar um so ausgesprochener, je jünger sie sind" (BROCK (11)). Umgekehrt drückten sich RUMPF (104) und HELMREICH (43) aus: Die BZ-Kurve stieg bei Erwachsenen nach Zuckerbelastung höher an als bei Kindern. BROCK sah den Grund für diese Erscheinung in einer höheren Zuckertoleranz, HELMREICH in einer besseren Speicherungsmöglichkeit und RUMPF in einer größeren Assimilationsfähigkeit für Zucker beim Kind im Vergleich zu den Verhältnissen beim Erwachsenen. Der Ausfall der Glukosebelastung variiert jedoch stark, sogar bei demselben Kind, und ist abhängig von dem "Ernährungsregime" (BROCK). Eine normale Zuckerbelastungskurve gibt es im strengen Sinne nach BROCK im Kindesalter nicht. Die Kurven zeigen vielmehr relativ große Streuungsbereiche, was aber noch nicht für eine herabgesetzte Toleranz angesehen werden muß.

Der Staub-Traugott-Test ist im frühen Kindesalter nach BROCK negativ, nach BOTT (10), SCHÄFER und WERNER (107) als diagnostisches Hilfsmittel nicht geeignet. Bei gesunden Frühgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren erhielten SCHÄFER und WERNER zum Großteil pathologische Kurven, d.h. einen höheren zweiten Gipfel. Die zweite Belastung überschreitet das Vermögen des kindlichen Organismus, die zugeführte Glukose genügend rasch zu verwerten. Ab dem 4. Lebensjahr fanden SCHÄFER und WERNER eine normale Reaktion. Im Schulalter ist die BZ-Regulation so weit gereift, daß Normalkurven wie bei Erwachsenen erhalten werden (KOECHER (61)), SCHÄFER und WERNER, BROCK). Gesunde Kinder reagieren "grundsätzlich wie Erwachsene" (BROCK). Der Staub-Traugott-Test darf aber dennoch bei diesen Kindern nicht überbewertet werden (SCHÄFER und WERNER).

Individualität, Geschlecht, Schlaf und Alter

Aus den Arbeiten von GÖTZKY (33) und RUMPF (104) geht hervor, daß der BZ individuellen Schwankungen unterliegt. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (MAYER (71) und BROCK).

Über BZ-Verhältnisse im Schlaf fanden wir in der pädiatrischen Literatur keine Angaben. Bei fortlaufenden BZ-Bestimmungen während des Tages

und der Nacht erhebt sich die Frage, ob für den kindlichen BZ eine charakteristische Schlaf-Wach-Verteilung oder die Schlaftiefe eine gewisse Rolle spielen könnten. Zur allgemeinen Orientierung über Physiologie des Schlafes und die Schlaf-Wach-Rhythmik, insbesondere im Kindesalter, sei auf die Arbeiten von KLEITMANN und ENGELMANN (60) und HELLBRÜGGE, LANGE und RUTENFRANZ (41) hingewiesen.

Da das Lebensalter "eine für einen bestimmten Zeitabschnitt spezifische Stoffwechsellaage" charakterisiert und diese ihren Ausdruck in einem typischen BZ-Niveau findet, kommt nach MAYER (71) dem Alter eine ausschlaggebende Bedeutung für die Beurteilung des BZ-Spiegels zu. Er untersuchte den BZ nach der Hagedorn-Jensen-Methode bei 700 Kindern von 8^h bis 10^h, ordnete die Kinder ihrer jeweiligen Wachstumsperiode zu und übernahm dafür die von STRATZ angegebene Einteilung in Gruppen gleicher Wachstumstendenz. Demnach unterschied er:

- | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Fülle (1. -4. Lebensjahr), | 1. Streckung (5. -7. Lebensjahr), |
| 2. Fülle (8. -10. Lebensjahr), | 2. Streckung (11. -15. Lebensjahr). |

Während der Füllungsperioden ("Massenwachstum") verzeichnete er einen Abfall, während der Streckungsperioden ("Längenwachstum") einen Anstieg des BZ, wobei der BZ sich umgekehrt proportional der Wachstumsintensität verhielt. "Der BZ steigt und fällt in demselben Maße, wie das Verhältnis von Längen- zum Massenwachstum zu- und abnimmt".

Das höhere BZ-Niveau des älteren Kindes gegenüber dem Säugling und Kleinkind, wie es in der Literatur beschrieben wurde (GÖTZKY (33), RUMPF (104), SCHLOMKA (109), RITTER (100), LUCIUS (69), BROCK (11), FANCONI (20) u.a.) beruht wohl nicht auf einem spezifischen Einfluß des Alters, sondern auf wachstumsbedingten Stoffwechselverhältnissen.

II. DER ANGLEICH DES KINDLICHEN BZ AN DEN DES ERWACHSENEN

MEYER und WACHHOLDER (79) u.a. fanden, daß sich mit zunehmendem Alter des Kindes der Kurvenverlauf immer mehr dem des Erwachsenen nähert. Wann der Angleich erfolgt, wird verschieden beurteilt.

BING und WINDELÖW (7), LINDBERG (67), HELMREICH (43) stellten auf

Grund von Bestimmungen des Nüchtern-BZ fest, daß schon nach dem 1. Lebensjahr die gleiche Höhe wie beim Erwachsenen erreicht ist. Die Belastungsversuche von SCHÄFER und WERNER (107) ergaben eine Angleichung des kindlichen KH-Stoffwechsels an den des Erwachsenen erst um das 3. Lebensjahr. Nach KOECHER (61) beginnen die Verhältnisse bei Kindern vom 6. Jahre an, sich denen bei Erwachsenen zu nähern, MAYER (71) und HEYMANN (44) erkannten dagegen eine festere Regulation, die der des Erwachsenen entspricht, erst mit der Pubertät.

III. URSACHEN FÜR DAS UNTERSCHIEDLICHE VERHALTEN DES KINDLICHEN BZ

Der inkretorische Anteil des Pankreas ist beim Feten, beim Säugling und auch noch beim Kleinkind stärker entwickelt als der exokrine (BROCK (11), MAYER (71)). Die Langerhans'schen Inseln selbst sind in ihrer strukturellen und quantitativen Zusammensetzung bei Kindern bis zum Schulalter von den reifen Inseln des Erwachsenen insofern auch verschieden, als das Zahlenverhältnis der Glukagon-produzierenden, also hyperglykämisierenden α -Zellen zu den Insulin-produzierenden β -Zellen stark zugunsten der α -Zellen verschoben ist. Nach TERBRÜGGEN (116) ist das Verhältnis von α :- β -Zellen bei Neugeborenen 1:1,5; bis zu 4 Jahren 1:1,5 bis 1:3,5; bei Kindern bis zu 10 Jahren 1:2,5 bis 1:3,5 gegenüber dem normalen Verhältnis beim Erwachsenen von 1:4.

Trotz des reichlich vorhandenen Glukagons ist der BZ beim Kind relativ niedrig. BROCK (11) und GAEDE (30) führten diese Tatsache auf einen physiologisch hohen Bedarf an Glukose beim Kind zurück. Als Gründe gab BROCK dafür einen relativ hohen Energiebedarf an, ferner eine Einstellung des kindlichen Stoffwechsels auf das Wachstum und das Bestreben des kindlichen Organismus, seine einmal gewonnene Körpersubstanz zu erhalten. Die Glykoneogenese, d.h. die Bildung von Glukose aus Eiweiß und Fett, die beim Erwachsenen auch bei mangelnder KH-Versorgung die Konstanz des BZ-Spiegels gewährleistet, ist im Kindesalter offenbar wenig ausgeprägt. BROCK sah darin die Erklärung für das rasche Absinken des BZ beim hungernden Kind. In den ersten Lebenstagen ist der KH-Stoffwechsel besonders angespannt. Es sind nur geringe Reserven vorhanden und ein hoher Bedarf zur Deckung der Energieproduktion ist notwendig. Ein Absinken des Nüchtern-BZ beim Säugling bis zu 70 mg% wird dadurch verständlich.

Nach MAYER (71) sind die Pankreasinseln beim Kind in 3-4 fach höherer Anzahl vorhanden als beim Erwachsenen und gerade ausreichend, um den "3-4 fach höheren Stoffumsatz im KH-Stoffwechsel zu parallelisieren, der für das Wachstum charakteristisch ist."

Die β -Zellen des Pankreas stehen unter der Kontrolle des Wachstumshormons. Während der Perioden gesteigerten Wachstums (Streckungsphase) wird durch das vermehrt vorhandene Wachstumshormon die Ausschüttung des Glukagons angeregt und der BZ-Spiegel erhöht (GAEDE (30) und BROCK (11)). Ein kindlicher Diabetes kann sich dann manifestieren, wenn bei Sistieren der glukoseverbrauchenden Wachstumsvorgänge und noch andauernder Ausschüttung von Wachstumshormon und Glukagon der BZ weiter ansteigt. Das "hyperglykämisierende Prinzip der Pankreasauszüge" machte HEYMANN (44) für ein "stabileres" Leberglykogen bei Säuglingen gegenüber Kindern verantwortlich. "Das gesunde Kind wäre demnach im Vergleich zum gesunden Säugling als physiologischerweise "glykogenlabiler" zu bezeichnen".

IV. TAGESSCHWANKUNGEN DES BZ BEIM KIND

Untersuchungen über Tagesschwankungen des kindlichen BZ sind sehr selten. Nur TOVERUD hat, wie VESA (119) erwähnte, sowohl am Tage als auch nachts an diabetischen Kindern stündlich den BZ bestimmt und dabei die "paradoxe" Nachtsteigerung HATLEHOL (38) lediglich in schweren Diabetesfällen gefunden. Sonst wurden beim Kind nur Analysen des Nüchtern-BZ oder Bestimmungen am Vormittag, vereinzelt auch während des ganzen Tages durchgeführt und daraus über Schwankungen des kindlichen BZ Aussagen gemacht.

GÖTZKY (33) untersuchte an 100 klinisch gesunden Kindern im Alter vom 1. Lebenstag bis zum 13. Jahr mit der Bang'schen Methode 3 mal täglich den BZ und stellte dabei als Nebebefund "Tagesschwankungen" fest, die er hauptsächlich auf eine Folge der Nahrungsaufnahme zurückführte. Genauere Angaben über das Ausmaß dieser Schwankungen sowie den Zeitpunkt der Blutabnahmen machte er nicht.

1924 bemerkte RUMPF (104), daß die Nüchternwerte bei Säuglingen und

Kleinkindern selbst in sehr kurzen Intervallen Schwankungen unterworfen sind. Die Ursache dafür war ihm nicht bekannt.

Den "relativen Nüchternwert" ermittelte LUCIUS (69) an 8 Säuglingen vor 3 verschiedenen Tagesmahlzeiten (7^h , 11^h und 15^h) und beobachtete dabei starke "Schwankungen des Tages-BZ". In 3 Fällen lag der 7^h -Wert am tiefsten, der 15^h -Wert am höchsten, in 3 Fällen zeigte sich ein umgekehrtes Verhalten.

Bei den Untersuchungen SCHLOMKAs (109), der seine Vp. nach dem Alter ordnete, kommt für uns die Gruppe von 6-20 Jahren in Betracht. Er wies bei stündlichen Entnahmen von 9^h - 13^h an Nüchternen für alle Altersgruppen Schwankungen nach, deren Ausmaß und Art je nach Alter verschieden sind. Die Kurve der 6-20 Jährigen wies die tiefsten BZ-Werte und größten Spontanschwankungen auf. Die Mittelwertskurve dieser Altersstufe zeigte von 9^h - 12^h eine kontinuierlich fallende Tendenz von 92 mg% bis auf 82 mg%, gegen 13^h erfolgte ein Anstieg des BZ auf 86 mg%.

RITTER (100) untersuchte in stündlichen Abständen von 8^h bis 12^h vormittags den BZ bei 40 stoffwechselgesunden Kindern nach der Methode von Hagedorn-Jensen. Die Kinder hatten ihre letzte Mahlzeit am Abend vorher gegen 18^h eingenommen und wurden während der Dauer des Versuches angehalten, ruhig im Bett liegen zu bleiben. RITTER stellte sich die Frage, ob innerhalb des Kindesalters Unterschiede in der Schwankungsbreite des Nüchtern-BZ im Ablauf eines Vormittags feststellbar, und ob bei jüngeren Kindern Unterschiede gegenüber den älteren vorhanden sind. Sie kam zu folgenden Ergebnissen: Bei der Unterteilung der 40 Kinder in die beiden Altersgruppen von 1-6 und 7-12 Jahren lag der BZ-Gehalt bei den älteren Kindern höher als bei den jüngeren. Die Mittelwertskurve der Jüngeren zeigte von 8^h - 9^h eine geringfügige Erhöhung der BZ-Werte von 76 mg% auf 77 mg%. Bis 10^h fiel der BZ auf 74 mg%, um gegen 11^h wieder auf einen Wert von 76 mg% anzusteigen. Bis 12^h erfolgte ein rasches Absinken auf 67 mg%. Der mittlere BZ-Wert der 7-12 Jährigen zeigte eine langsam fallende Tendenz des BZ von 82 mg% auf 78 mg%. Während der 4-stündigen Untersuchung fand RITTER eine mittlere Schwankungsbreite des BZ von 17 mg%. Auf Grund von Doppeluntersuchungen (nach 5-8 Tagen) bei 10 Kindern konnte sie die Typeneinteilung, die SCHLOMKA bezüglich der Vormittags-Nüchtern-BZ-Schwankungen aufstellte, nicht bestätigen.

WILHELM (124) versuchte zu klären, ob sich auch beim diabetischen Kind ein "klarer endogener 24-Stunden-Rhythmus" herausarbeiten ließe. Aus diesem Grund wurden bei 5 diabetischen Kindern die BZ-Werte an Hungertagen über 24 Stunden verfolgt, nachdem die Kinder die letzte Mahlzeit am Abend vorher bekommen hatten. Die BZ-Bestimmungen erfolgten von 5^h-21^h stündlich, von 21^h-7^h zweistündlich. Die dargestellten Kurven verliefen weitgehend parallel. Am Vormittag kam es von 7^h-10^h bei der Mehrzahl der Kinder zu einem Absinken des BZ von Werten im Bereich zwischen 200 und 400 mg% auf Werte, die zwischen 100 und 300 mg% lagen. Während des übrigen Tages blieben die BZ-Werte auf dem für jedes Kind tiefsten Niveau (100 bzw. 200 oder 300 mg%) und zeigten keine stärkeren Schwankungen.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten des BZ während der Nacht und in den frühen Morgenstunden im Verlauf einer 24 stündigen Hungerperiode. In 3 von 4 Diabetesfällen kam es in der Zeit von 3^h-7^h zu einem Ansteigen des BZ um etwa 10 mg%, bei einem nichtdiabetischen, aber vegetativ labilen Kind sogar um etwa 100 mg%. Der BZ dieses nichtdiabetischen Kindes blieb während des Hungertages in den Vormittagsstunden von 6^h-10^h annähernd auf dem gleichen Niveau von 200 mg%. In den Mittagsstunden um 11^h und 12^h fielen die BZ-Werte auf etwa 180 mg%, um gegen 13^h noch einmal die Höhe von etwa 200 mg% zu erreichen. Daraufhin erfolgte ein kontinuierlicher Abfall bis zu etwa 120 mg% um 16^h. Bis 18^h stieg der BZ wieder auf einen Wert von etwa 180 mg%, worauf bis 21^h ein langsamer, bis 23^h ein rascher Abfall auf etwa 105 mg% festzustellen war. Dieser Wert blieb bis 5^h morgens annähernd derselbe, um dann, wie schon beschrieben, ohne Ursache um etwa 100 mg% bis 7^h anzusteigen.

Neben den Hungeruntersuchungen erstellte WILHELM bei 12 diabetischen Kindern auch insgesamt 23 BZ-Kurven an Hafertagen. Dabei ließ sich nur feststellen, "daß bei Kindern infolge der sehr labilen Stoffwechsellage der endogene Rhythmus durch alimentäre Einflüsse überdeckt wird".

Im Wesentlichen kam WILHELM zu folgendem Ergebnis:
Beim kindlichen Diabetiker lassen sich an Hand von BZ-Tageskurven an Hunger- und Hafertagen endogene Schwankungen nicht mit Sicherheit nachweisen.

In 3-stündigen Abnahmen von 6^h - 21^h und am anderen Morgen um 8^h

erstellte FANCONI (20) bei gesunden Kindern eine BZ-Kurve und verglich sie mit der Diabeteskurve. Diese BZ-Kurve stieg von 6^h-18^h an, um dann abzusinken. Auf Tagesschwankungen kam er nicht zu sprechen.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die bereits erwähnten Untersuchungen von HAFEMANN (36,37) hingewiesen. Er bestimmte an gesunden Kindern des 5. Schuljahres mit der Hagedorn-Jensen-Methode den BZ im Verlauf eines Vormittags und die Beeinflussung des BZ-Niveaus durch Zufuhr von Dextro-Energen und deren Auswirkung auf die Leistung. In seinen Voruntersuchungen führte HAFEMANN bei 15 Kindern zwischen 10^h und 11^h eine BZ-Bestimmung durch und ermittelte dabei einen Durchschnittswert von 83 mg%. Ferner wurden einige Tage später bei den gleichen Kindern um 9^h und um 12^h der BZ-Spiegel gemessen. Dabei lag der Durchschnitt um 9^h bei 97 mg%, um 12^h bei 92 mg%. Bei einer Kontrolluntersuchung lag der Durchschnittswert am Morgen bei 85 mg%, der am Mittag bei 80 mg%. Um diesen BZ-Abfall und eine eventuelle Beziehung zu einem Tagesrhythmus genauerhin zu untersuchen, wurden wieder bei 10 Kindern in etwa 1-stündlichen Abstand von 8^h- 13^h BZ-Bestimmungen vorgenommen und dabei folgende Durchschnittswerte gefunden: 8.15^h: 93,6; 9.30^h: 78,7; 10.45^h: 78,7; 12^h: 86,5 und 13^h: 86,4 mg%. Es zeigte sich also wieder zwischen Anfangs- und Endwert über eine geringe zwischenzeitliche Erhöhung um 12^h eine deutliche und verhältnismäßig schnelle Senkung. Diesen objektiven Befund brachte HAFEMANN in Zusammenhang mit dem Leistungsabfall der Schüler gegen die Mittagszeit und prüfte das BZ-Verhalten sowie die Konzentrationsfähigkeit in mehreren Untersuchungsgruppen nach Verabreichung von etwa 10 g Dextro-Energen, jeweils in etwa 3/4 stündlichem Abstand. Es ergab sich dabei ein deutlicher Anstieg des BZ zwischen den Ausgangswerten um 8^h bzw. 9.30^h und den Bestimmungen um 10.30, 11.00 und 12.30^h bzw. 13^h. Nach der Traubenzucker verabreichung zeigte sich eine Besserung der Konzentration und eine Steigerung der Leistung. Nach HAFEMANN besteht also eine enge Beziehung zwischen BZ-Abfall und Schulumüdigkeit, wobei diese durch Traubenzuckergabe gebessert werden kann.

Für unsere Frage nach tagesperiodischen Schwankungen des BZ können die Ergebnisse von HAFEMANN nur teilweise herangezogen werden, denn es handelt sich bei ihm ja nicht um ein BZ-Tages-, sondern nur um ein Vormittagsprofil.

Aus der Literatur ließ sich also kein klares Bild über die Bewegungen des kindlichen BZ-Spiegels im Verlauf eines Tages, viel weniger noch im Verlauf einer ganzen 24-Stunden-Periode gewinnen. Deshalb machten wir es uns zur Aufgabe, die tageszeitlichen Veränderungen des BZ bei Kindern im Schulalter, die hinsichtlich Ernährungs- und Lebensweise, Pflege und äußeren Reizeinwirkungen den gleichen Bedingungen unterstellt sind, mit einer Mikromethode zu verfolgen.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. METHODIK¹⁾

I. METHODEN ZUR BZ-BESTIMMUNG

Zum Nachweis der Glukose werden im wesentlichen drei ihrer spezifischen Eigenschaften nutzbar gemacht: 1. ihre Fähigkeit, die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts zu drehen, 2. die Vergärbarkeit durch Hefe und 3. das Reduktionsvermögen ihrer am 6. Kohlenstoffatom sitzenden Aldehydgruppe.

Die reduzierende Eigenschaft wird speziell zur quantitativen Bestimmung des freien, im Blutplasma vorkommenden BZ herangezogen.

Seit der Feststellung, daß im Blut nicht nur das Monosaccharid Glukose, sondern noch andere Substanzen, wie Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Glutathion usw. reduzierende Eigenschaften haben, wurde bei der qualitativen Bestimmung des BZ mit Reduktionsmethoden zwischen "Gesamtreduktion" und "Restreduktion" unterschieden. Die Gesamtreduktion erfolgt durch sämtliche reduzierenden Stoffe des Blutes, wobei auf die Glukose der Hauptteil entfällt, während die Restreduktion nur durch die Nicht-Zucker zustande kommt. Mit der Gesamtreduktion wird also nur ein "scheinbarer BZ" erfaßt. Der "wahren BZ" ergibt sich aus der Gesamtreduktion minus Restreduktion, die nach LANDOIS-ROSEMAN (63) einem Wert von etwa 15 mg% Traubenzucker entspricht. Da die Restreduktion bei demselben Individuum eine ziemlich konstante Größe darstellt und sich bei Glukose- oder Insulinbelastung nicht ändert, können Schwankungen des "scheinbaren BZ" auf Veränderungen des wahren Glukosegehaltes bezogen werden (BROCK (11)).

Aus der Vielzahl der entwickelten BZ-Bestimmungsmethoden seien nur die bekanntesten herausgegriffen.

1) Die technischen und methodischen Angaben stammen aus Arbeiten von LOHSS (68), FRANK und KIRBERGER (22), DIRR (17), aus dem Laborbuch von MERCK (74) und aus der Anweisung zum Eppendorf-Photometer.

Die erste Mikromethode zur Bestimmung des BZ hat IVAR BANG (4) 1913 angegeben. Sie beruhte auf der Reduktion von Kupfer, wird aber heute kaum mehr angewandt.

Das Verfahren von CRECELIUS-SEIFERT wird auch Pikratmethode genannt. Die Aldehydgruppe der Glukose reduziert in alkalischem Milieu die Pikrinsäure zu brauner Pikraminsäure. Die Menge der Glukose wird mit Hilfe eines Kolorimeters an der Farbintensität der Pikraminsäure gemessen.

Die Werte sollen nach Ansicht mancher Autoren nicht 100-prozentig zuverlässig sein, die Methode eine große Fehlerbreite besitzen, eine erhebliche Restreduktion (bis zu 50 mg% nach LOHSS (68)) enthalten und nur eine grobe Bestimmung, etwa bei Komadifferenzierung, ermöglichen.

Das Prinzip der Ferricyanidmethode, auf der das Verfahren von HAGEDORN-JENSEN beruht, ist folgendes:

Das eiweißfreie Blutfiltrat wird mit alkalischer Kaliumferricyanidlösung in der Wärme behandelt. Die Glukose des Blutes reduziert dabei das gelbe Ferricyanid zu farblosem Ferrocyanid, das durch Zinksulfat als Ferrocyanzink gefällt wird. Das überschüssige Ferricyanid wird jodometrisch bestimmt.

Die Methode ist sehr gebräuchlich, erfaßt maximal einen Wert von 400 mg%, bewegt sich jedoch auf einem etwa um 20 mg% (LOHSS) bzw. 15-30 mg% (FURUHJELM (29)) höheren Niveau, das auf die Restreduktion zurückgeführt wird. FRANK und KIRBERGER (22) benützten sie bei der Ermittlung des "wahren Glukosewertes" als "zuverlässige Kontrollmethode" zur "indirekten Bestimmung" der Restreduktion.

Das Wesen der ebenso häufig angewandten Kupfermethoden liegt in der Reduktion der 3-wertigen Cupri-Verbindung zu 2-wertigen Cuprosalzen durch die Aldehydgruppe der Glukose. Die Auswertung des BZ erfolgt durch jodometrische, kolorimetrische bzw. photometrische Verfahren.

Die Kupfermethoden haben im Vergleich zu Ferricyanid- und Pikratverfahren den Vorteil, daß sie gegenüber Glukose eine größere Spezifität besitzen, und bei geeigneter Enteiweißung die Restreduktion sehr niedrig gehalten werden kann. Dem Nachteil der Kupfermethoden, nämlich der Gefahr einer raschen Rückoxydation des reduzierten Kupfers durch die atmosphärische Luft nach dem Kochen, wurde durch Spezialgläser (FOLIN-WU) oder durch Zusatz

von größeren Mengen Natriumsulfat (SOMOGYI-NELSON) begegnet.

Auf dieses Grundprinzip der Kupfermethode gehen viele Verfahren zurück, die u.a. von FOLIN-WU, SOMOGYI-NELSON, BENEDICT (zit. nach LOHSS)(6) angegeben wurden. FRANK und KIRBERGER (22) haben eine kolorimetrische BZ-Bestimmung ausgearbeitet und eine spezielle Vorschrift für das Photometer "Eppendorf" herausgebracht.

II. BESCHREIBUNG DER VON UNS ANGEWANDTEN METHODE¹⁾

Diese für das Photometer "Eppendorf" modifizierte Kupfer-Mikromethode legen wir unseren Bestimmungen der "wahren Glukose" bei Kindern zugrunde.

Prinzip

Cupriionen werden durch Glukose zu Cuproionen reduziert. Diese reagieren mit Arsenomolybdänsäure unter Bildung einer der Glukosemenge proportionalen Menge von Molybdänblau, die photometrisch gemessen wird. - Durch Ent-eiweißung mit Kupfersulfat-Natriumwolframat werden auch die für die Rest-reduktion des Blutes verantwortlichen Stoffe gefällt, so daß die Methode den "wahren Blutzucker" ergibt.

Erforderliche Substanzen

1. Ammoniummolybdat p.a. (M. 1182)
2. Schwefelsäure p.a. D = 1,84 (M. 731)
3. Natriumarseniat p.a. (M. 6284)
4. Kupfersulfat p.a. (M. 2790)
5. Natriumbikarbonat p.a. (M. 6329)
6. Natriumkarbonat p.a. wasserfrei (M. 6392)
7. Kaliumnatriumtartrat p.a. (M. 8087)
8. Natriumsulfat p.a. (M. 6648)
9. Natriumwolframat p.a. (M. 6673)

1) Diese Methode war in der Kinderpoliklinik der Universität München von Herrn Dr. Stehr in zahlreichen Untersuchungen an Kindern routinemäßig angewandt und auf ihre Zuverlässigkeit geprüft worden.

Herstellung der Lösungen

Alle Lösungen wurden in der Apotheke der Universitätspoliklinik München nach folgender Anweisung hergestellt:

1. Isotonische Natriumsulfat-Kupfersulfatlösung:

8,55 g Natriumsulfat und 1,5 g gepulvertes Kupfersulfat in je 100 ml Wasser lösen. Beide Lösungen vereinigen und mit Wasser auf 250,0 ml auffüllen.

2. Natriumwolframatlösung:

5,0 g Natriumwolframat lösen und mit Wasser auf 50,0 ml auffüllen.

3. Kupferreagens:

Lösungen A und B zu gleichen Teilen mischen. Innerhalb von 30 Min. zu verbrauchen.

A.: 3,25 g Kupfersulfat pulverisieren, in Wasser lösen und auf 250ml auffüllen.

B.: 12,5 g Natriumbikarbonat und 10,0 g Natriumkarbonat in 180 ml Wasser lösen. Diese Pufferlösung dann mit einer Lösung von 10,0 g Kaliumnatriumtartrat in 40 ml Wasser vereinigen und mit Wasser auf 250 ml auffüllen.

4. Arsenomolybdänsäurereagens:

a) 12,5 g gepulvertes Ammoniummolybdat in 100 ml Wasser lösen.

b) 10,5 ml Schwefelsäure D = 1,84 unter Rühren in 100 ml Wasser geben, abkühlen.

c) 1,5 g Natriumarseniat in ca. 20 ml Wasser lösen.

In dieser Reihenfolge gibt man die Lösungen a - c zusammen, füllt mit Wasser auf 250,0 ml auf und überführt in eine braune Schliffflasche. Nach 48-stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° ist das Reagens gebrauchsfertig und in brauner Flasche haltbar. Tritt eine grünstichige Färbung auf, ist die Lösung unbrauchbar.

Durchführung

1. Reinigung der Glaswaren

Die auf empfindlichste Reaktionen angelegte Mikromethode erforderte eine besondere Behandlung und Vorbereitung des gesamten Glasguts, um jegliche oxydierenden und reduzierenden Substanzen auszuschalten. Die Reinigung der Geräte nahm ich jeweils selbst vor. Nach gründlichem Säubern mit Leitungswasser wurden sie mindestens 24 Stunden in Kaliumdichromatschwefelsäure (sog. Chromschwefelsäure) belassen, danach an der Wasserstrahlpumpe und mit aqua bidest. gründlich durchgespült und im Heißluftsterilisator getrocknet.

2. Blutabnahme

Die Desinfektion wurde mit Sol. Hydrargyrum oxycyanatum durchgeführt, um eine Beeinflussung durch reduzierende Substanzen (Alkohol, Äther) auszuschalten.

Es wurde jeweils nur Kapillarblut aus der Fingerkuppe verwendet, das mittels eines Schnepfers mit auswechselbaren Messerchen gewonnen wurde. Das Blut wurde möglichst ohne Pressen und Massage des Fingers in der Spezialpipette durch Kapillarwirkung bis zur Marke 0,05 gezogen, in ein vorbereitetes (s.u.) Zentrifugenglas geblasen, gemischt, 3 Min. lang bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und im Bedarfsfall bis zur Aufarbeitung im Kühlschrank gelagert.

3. Aufarbeitung

Das zur Blutentnahme vorbereitete Zentrifugenglas enthielt 1,85 ml isotonische Natrium-Kupfersulfat-Lösung und 0,1 ml 10 %ige Natriumwolframatlösung.

Diese Substanzen dienen zur Enteiweißung und damit zur Beseitigung der Restreduktion. Die Wahl des Enteiweißungsmittels ist nicht gleichgültig, da von ihm die Höhe der Restreduktion abhängt. Das Natrium-Kupfersulfat wirkt als Fällungsmittel, das saure Natriumwolframat zur Einstellung des Aciditätsoptimums für die Präzipitation (leicht sauer). Das Kupfer der Natrium-Kupfersulfatlösung verhindert die Glykolyse, so daß das Blut nach dem Einpipettieren und Zentrifugieren beliebige Zeit bis zur Weiterverarbeitung stehen bleiben kann. Das Arbeiten im isotonischen Milieu hat den Charakter einer zusätzlichen Sicherung, da die Hämolyse eventuell einen Einfluß auf die Gesamtreduktionswerte ausüben könnte.

Nach dem Zentrifugieren wurde die klare, überstehende Flüssigkeit in ein Dekantierröhrchen abgegossen und von hier aus, jeweils mit einer eigenen Pipette, 1 ml in ein hohes schmales graduiertes Röhrchen gegeben, dazu 1 ml Kupferreagens pipettiert, das vorher (nicht länger als 1/2 Std.) in einem Erlenmeyer-Kolben aus gleichen Teilen Kupferreagens A und B hergestellt worden war. Der gut durchmischte Ansatz wurde in ein bereits kochendes Wasserbad gebracht und nach genau 10 Min. in einem Wasserbad von Zimmertemperatur 5 Min. lang abgekühlt. Während des Kochens im Wasserbad erfolgt der Reduktionsprozeß. Da die maximale Reduktionsrate für Glukose nach 10 Min., für Galaktose erst nach 20 Min. erreicht ist, ist für die Glukose-Bestimmung eine exakte Einhaltung der Kochzeit und eine konstante Temperatur von 100° erforderlich. Durch das sofortige Abkühlen soll der Reduktionsvorgang abgestoppt werden.

Das Arsenomolybdänsäurereagens wurde im Verhältnis 1:3 mit aqua bidest. verdünnt (1 Teil Reagens und 2 Teile aqua bidest.) und davon 3 ml in das aus dem Wasserbad genommene Röhrchen pipettiert, gut gemischt, 10 Min. unter öfterem Umschütteln (zur Entfernung der entstandenen Kohlensäure) gewartet, dann mit aqua bidest. auf 10 ml aufgefüllt und abermals gut durchgeschüttelt. Die Arsenomolybdänsäure bewirkt die Bildung des blauen Farbkomplexes, der nach 10 Min. entstanden und sehr stabil ist. Seine Farbintensität wurde am Photometer "Eppendorf" bei 578 nm und mit einer Schichtdicke von 10 mm gegen einen Blindwert gemessen.

Der Blindwert enthielt statt 0,05 ml Kapillarblut die gleiche Menge aqua bidest. und wurde in sämtlichen Arbeitsgängen wie die Blutproben behandelt. Seine Farbintensität wurde gleich Null gesetzt.

Der Grad einer unbekannten Farbintensität wurde also mit dem Grad einer bekannten Farbintensität verglichen. Da der durch die Arsenomolybdänsäure in Gegenwart von Cupro-Jonen gebildete Farbkomplex konstant ist, sind die Voraussetzungen für eine exakte Bestimmung einer Konzentration durch Farbstärkevergleich erfüllt. Nach dem BEER'schen Gesetz sind bei gleichen Farbstärken die Schichtdicken in der Durchsicht umgekehrt proportional den Konzentrationen. Die Konzentration des Glukosegehaltes kann deshalb aus den Extinktionswerten am Photometer an Hand einer durch Eichkurven aufgestellten Tabelle ermittelt werden.

Die Aufarbeitung im Verlaufe von 24 Stunden erfolgte gewöhnlich in 2 bzw.

3 Arbeitsgängen, wobei 15 - 20 Proben von 3 bzw. 4 Kindern jeweils gleichzeitig ausgewertet wurden. Die genau signierten und nummerierten Gläser wurden in der gleichen Reihenfolge behandelt, damit der Zeitabstand für jede Reaktion einheitlich war.

4. Zur Kontrolle der Methode wurden von Zeit zu Zeit, oder wenn neue Reagenzien zur Verwendung kamen, Eichkurven aufgestellt. Dazu wurde reinster, wasserfreier Traubenzucker der Firma Bayer (Leverkusen Nr. 55600) benützt. Die Stammlösung bildete eine 200 mg%ige Traubenzuckerlösung, die ich jeweils selbst anfertigte (1 g Glukose auf 500 ml aqua bidest.). Von dieser Stammlösung ausgehend, stellte ich mit aqua bidest. Verdünnungen verschiedener Konzentrationen her, unterzog sie dem beschriebenen Arbeitsgang und verglich die erhaltenen Werte mit der Ausgangskonzentration.

Bestimmung der Fehlerbreite¹⁾

Mit dem gleichen, intravenös entnommenen Blut wurden 50 BZ-Bestimmungen nach der angegebenen Methode durchgeführt und dabei ein "reiner Methodenfehler" von $\pm 2,4$ mg% errechnet.

Durch je einen Schnepferstich wurde von verschiedenen gesunden Erwachsenen 60 Blutproben entnommen und diese wie oben untersucht. Daraus ergab sich als "Methodenfehler + Entnahmefehler" ein Wert von $\pm 1,3$ mg%.

Die Vorzüge der von uns angewandten Mikromethode beruhen in erster Linie auf der Möglichkeit, durch entsprechende Enteiweißung die Restreduktion auszuschalten und dadurch die "wahre" Glukose zu erhalten. Die Fehlerbreite ist äußerst gering. Zudem können Werte bis zu 800 mg% und niedrige Konzentrationen von 0-20 mg% noch genauso zuverlässig gemessen werden. Gegenüber den bisher vorgeschlagenen kolorimetrischen Verfahren zur Glukosebestimmung, die eine gewisse Unbeständigkeit der jeweiligen Farbverbindung aufwiesen, ist der mit Arsenomolybdänsäure erhaltene Farbkomplex sehr beständig. Die Methode eignet sich in besonderer Weise für fortlaufende Reihenuntersuchungen.

- 1) Bei der Durchführung der Fehlerbreitenbestimmung war Herr Dr. Stehr von der Universitäts-Kinderpoliklinik München maßgeblich beteiligt. Die Berechnung des "reinen Methodenfehlers" sowie des "Methoden+Entnahmefehlers" verdanke ich ihm.

B. AUSWAHL DER KINDER UND UNTERSUCHUNGSBEDINGUNGEN

In der Zeit vom 18.4.1956 bis zum 11.4.1957 wurden an der Universitäts-Kinderpoliklinik München bei 36 Kindern in 49 Tagesverläufen über Tag und Nacht der BZ-Spiegel kontrolliert. Die Gesamtzahl der durchgeführten Einzelbestimmungen betrug 530.

Davon wurden 41 Tagesverläufe (29 Kinder) unter normalen Untersuchungsbedingungen gewonnen, bei 8 Tagesperioden bekamen die Kinder um 17^h am Vortag die letzte Mahlzeit und wurden bis 15^h am Untersuchungstag vollständig nüchtern gehalten.

Es handelte sich um rekonvaleszente, fieberfreie Kinder im Alter von 4 1/2 - 14 3/4 Jahren ohne körperliche Beschwerden, wobei jeder Jahrgang vertreten war und etwa gleichviel Buben und Mädchen herangezogen wurden. Eine etwa vorausgegangene Krankheit war nicht stoffwechselbedingt.

Viele vom organischen Gesichtspunkt her geeignete Kinder konnten für die Untersuchungen deshalb nicht herangezogen werden, weil ihre Angst vor dem Schnepferstrich eine erhebliche psychische Belastung bedeutet hätte und die Ergebnisse dadurch vielleicht beeinträchtigt worden wären. Bei den ausgewählten Kindern waren wir bestrebt, sie so zu führen, daß sie den kleinen Stich mehr oder weniger ruhig über sich ergehen ließen und somit eine psychische Beeinflussung der Werte weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

Sämtliche Blutabnahmen und Bestimmungen wurden von mir selbst ausgeführt, um die subjektiven Fehlerquellen möglichst gering zu halten.

Die Blutabnahme erfolgte 2-stündlich zu jeder vollen ungeraden Stunde. Zwischen 21^h und 3^h wurde nur um 24^h Blut abgenommen. Der 3-stündige Abstand während der Nacht erschien gerechtfertigt, da nach den bisherigen Erfahrungen die Änderung der BZ-Werte nachts in langwelligen Rhythmen verläuft und mit der Bestimmung um 21^h, 24^h und 3^h hinreichend erfaßt werden konnte.

Eine Tagesperiode umfaßte also 11 Bestimmungen. Es wurde pünktlich und immer in der gleichen Reihenfolge abgenommen. Die Abnahmezeit betrug durchschnittlich 5 Minuten pro Kind. Aus technischen Gründen konnte höchstens bei 4 Kindern gleichzeitig ein BZ-Tagesablauf verfolgt werden.

Sämtliche Kinder unterlagen den gleichen Umweltbedingungen. Ein Tag lief in der Klinik folgendermaßen ab:

5 ^h	Fiebertmessungen, nachher noch Nachtruhe
7 ^h	Frühstück
11 ^h	Mittagessen
12 ^h - 14.30 ^h	Mittagsruhe
15 ^h	Obst
17 ^h	Abendessen
18 ^h - 5 ^h	Nachtruhe. Die größeren Kinder waren um 21 ^h noch wach.

Es wurde darauf geachtet, daß von den Kindern am Untersuchungstag Belastungen jeder Art ferngehalten wurden. Sie bekamen kein Bad, keine Medikamente, auch keine Schlafmittel. Im allgemeinen hielten die Kinder Bettruhe ein, leichtes Spielen und normale Bewegung waren gestattet.

Die Mahlzeiten waren hinsichtlich Eiweiß, Fett und KH in einer ausgewogenen, gleichbleibenden Zusammensetzung verabreicht worden. Es wurde darauf Wert gelegt, daß die Teller leer gegessen wurden, und daß die Kinder zwischen den Mahlzeiten nichts, besonders keine Süßigkeiten, zu sich nahmen. Fielen die Mahlzeiten mit den Abnahmezeiten zusammen, so wurde das Blut jeweils vor dem Essen entnommen.

Bei den nächtlichen Blutabnahmen traf ich die Kinder mit wenigen Ausnahmen schlafend an. Durch den Schnepferstich wurden fast alle wach. Nur um 24^h schliefen einige Kinder so tief, daß sie beim Schnepfern zwar zusammenzuckten, während des Aufziehens des Blutes aber wieder einschliefen.

Nach dem Ablauf einer Untersuchungsreihe wurden die am Photometer abgelesenen Werte sogleich umgerechnet und von jedem Kind die BZ-Kurve aufgezeichnet, um etwaige Besonderheiten im Einzelverlauf sofort feststellen zu können.

Tabelle I: Beobachtungsgut

Lfd. Nr. d. Kinder	Name	Geschlecht	Alter	Gewicht in kg	Länge in m	Grund d. Klinik- aufenthaltes	Zahl der untersucht. Tagesverl.
1	M.E.	♂	4 9/12	17,6	1,05	Nephrose	1
2	O.H.-D.	♂	6	22,8	1,20	Verd. a. Thrombopenie	1
3	K.K.-H.	♂	6 1/4	20,0	1,15	Unklare Herzbeschw.	2
4	Sp.K.-H.	♂	7	23,5	1,27	Zur Tonsillektomie	1
5	J.W.	♀	7 1/12	27,3	1,25	Z.n. Ascariasis	1
6	L.K.	♀	7 10/12	21,5	1,19	Z.n. Halsdrüsenextirp.	2
7	J.H.	♀	8	23,5	1,25	z.B. tbc-Lungeninfiltr.	1
8	Eu.H.	♂	8 1/12	26,0	1,29	Miliär-Tbc.	2
9	Sp.W.	♂	8 1/12	23,0	1,28	z.B. Bronchiektasen	1
10	S.Chr.	♂	8 1/4	24,0	1,25	Enkopresis	2
11	R.B.	♂	8 4/12	24,3	1,26	Z.n. Otitis media	2
12	W.S.	♀	8 8/12	16,9	1,12	Herzfehler	1
13	P.R.	♀	9 1/12	26,3	1,29	chron. Polyarthritis	1
14	Sch.R.	♀	9 2/12	29,3	1,31	Z.n. Cystitis	1
15	O.K.-H.	♂	9 9/12	26,7	1,33	z.B. Nierensteine	1
16	B.E.	♀	10 7/12	32,0	1,35	behind. Nasenatmung	1

21	Z.D.	♀	12 2/12	41,6	1,55	Epilepsie	1
22	Schr.Br.	♀	12 5/12	23,3	1,50	Sarkom	2
23	Eg. A.	♀	12 7/12	39,0	1,38	psych. Erbrechen	1
24	Sch. E.	♀	12 8/12	28,6	1,31	Facialis-u. Abduzens- parese	1
25	A.A.	♂	13	36,6	1,50	Z.n. Nephritis	3
26	Kr.H.	♂	13 4/12	40,0	1,52	vereinzelt Asthmaanf.	2
27	R.E.	♂	13 5/12	43,3	1,55	inklare Kopfschmerzen	2
28	B.Kl.	♂	13 1/2	38,6	1,51	Megacolon	1
29	G.A.	♀	14 9/12	47,5	1,36	Hubertas praecox	1

Nüchternversuche:

1	Fl.G.	♂	7	20,7	1,17	Z.B. Mesenterialdrüsen ^{Tbc}	1
2	H.U.	♀	8 5/12	24,5	1,25	Ungekl. Gew. Abnahme	1
3	B.Chr.	♀	9 9/12	25,7	1,33	Z.n. Tonsillektomie	1
4	J.Chr.	♀	10 11/12	34,2	1,39	Z.B. Nieren-Tbc.	1
5	Z.P.	♂	11 5/12	37,1	1,42	Z.B. Tbc.	1
6	H.M.	♀	11 9/12	38,2	1,46	Kopfschmerzen	1
7	G.K.	♀	11 11/12	33,0	1,33	Bauchschmerzen	1
8	S.R.	♀	12 11/12	41,0	1,47	Z.B. Polyarthrits	1

Bei insgesamt 12 Kindern wurden 2 bzw. 3 Tagesverläufe aufgestellt. Zwischen den einzelnen Tagesperioden mußte aber ein größerer zeitlicher Abstand eingehalten werden, da eine fortlaufende BZ-Kurve über mehrere Tage eine zu große Belastung für das Kind bedeutet hätte.

Eine Übersicht über das gesamte Beobachtungsgut vermittelt Tabelle I.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND IHRE DEUTUNG

Nach der oben beschriebenen Methode und unter den angeführten Versuchsbedingungen erhielten wir Einzelbefunde, die wir in der Tabelle II. geordnet nach dem Alter der Kinder, zusammengestellt haben. Die Werte sind in der Waagerechten unter den Uhrzeiten (5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 24, 3^h) aufgetragen, die Mahlzeiten durch Pfeile zu den entsprechenden Stunden gekennzeichnet. Die Zahlenangaben bedeuten die an Hand der Extinktionswerte des Photometers umgerechneten Absolutwerte des BZ in mg%. Das arithmetische Mittel (AM) aller innerhalb 24 Stunden erhaltenen Werte ist in der äußersten rechten Spalte aufgeführt. (Tabl. II)

- I. Die Betrachtung des AM und der verschiedenen Stundenwerte der einzelnen Kinder ließ erkennen, daß das BZ-Niveau im Schulalter individuell verschieden ist. Es bestanden aber nicht nur inter-, sondern auch intraindividuelle Schwankungen. Dies ging aus den Werten derjenigen Kinder hervor, die über mehrere Tagesperioden untersucht wurden (lfd. Nr. 3a) b), 6a) b), 8a) b), 10a) b), 11a) b), 17a) b), 19a) b), 22a) b), 25a) b) c), 26a) b), 27a) b)). Hier zeigte sich, daß, mit wenigen Ausnahmen, die zu gleichen Tagesstunden gemessenen Werte bei demselben Kind an verschiedenen Tagen nicht gleich waren. Als Beispiel seien nur angeführt die Tagesverläufe Nr. 25a) b) c), bei denen die BZ-Werte um 15^h zwischen 94,4, 84,7, und 162,1 differierten. Auch das Kind mit der lfd. Nr. 22a) b) zeigte ähnliche Befunde. Um 17^h bestand z.B. eine Differenz von 86,1 mg%, was als Extremfall anzusehen ist.

Sowohl die inter- als auch die intraindividuellen Schwankungen ließen erkennen, daß aus dem Tagesprofil nur eines einzelnen Kindes noch kein gültiger Schluß auf das BZ-Verhalten im Kindesalter überhaupt gezogen werden darf. Nur auf Grund einer Zusammenfassung von Tagesverläufen mehrerer Kinder, sowie von mehreren Tagesprofilen des gleichen Kindes können annähernd sichere Aussagen über die BZ-Schwankungen gemacht werden.

Die AM bestätigten, daß der BZ bei den untersuchten Kindern im Durchschnitt zwischen 80,8 und 117,9 mg%, also innerhalb der allgemeinen physiologischen Schwankungsbreite von 80-120 mg% liegt.

Tabelle II: Die BZ-Werte der einzelnen Kinder zu verschiedenen Tagesstunden

Lfd.Nr.	Geschlecht	Alter	5 ^h	7 ^h	9 ^h	11 ^h	13 ^h	15 ^h	17 ^h	19 ^h	21 ^h	24 ^h	3 ^h	Tages- Mittel
1	♂	4 9/12	77,4	82,3	181,4	82,3	82,3	87,1	101,6	116,2	72,6	87,1	82,3	95,69
2	♂	6	96,8	108,9	130,7	121,0	99,2	92,0	145,2	84,7	104,0	111,3	99,2	108,45
3a)	♂	5 1/4	87,1	112,8	130,7	106,5	96,8	100,2	92,0	94,4	94,4	104,0	94,4	101,20
b)					116,2	122,4	87,1	118,6	101,6	94,4				
4	♂	7	72,6	65,3	106,5	112,3	84,7	106,5	99,7	99,2	70,2	79,8	70,2	87,90
5	♀	7 1/12	65,3	70,2	99,2	108,9	89,5	94,4	125,8	99,2	72,6	66,3	67,8	87,20
6a)	♀	7 10/12	87,1	92,0	123,4	94,4	84,7	145,2	116,2	99,2	106,5	94,4	94,4	103,40
b)			84,7	92,0	111,3	111,3	84,7	101,6	128,2	106,5	113,7	94,4	87,1	101,40
7	♀	8	94,4	89,5	116,2	111,3	104,0	164,6	108,9	116,2	116,2	99,2	96,8	110,66
8a)	♂	8 1/12	87,1	96,8	112,3	65,3	65,3	72,6	70,2	66,3	106,5	92,0	84,7	83,55
b)			96,8	99,2	111,3	123,4	89,5	118,6	130,7	114,2	106,5	101,6	101,6	108,49
9	♂	8 1/12	56,6	62,9	101,6	96,8	96,8	92,0	101,6	111,3	62,9	72,6	58,8	83,08
10a)	♂	8 1/4	94,9	-	113,8	101,6	117,6	133,1	94,4	100,6	84,7	111,3	89,5	104,15
b)					113,8	101,6	96,8	104,0	101,6					
11a)	♂	8 4/12	99,2	101,6	128,2	72,6	101,6	77,4	92,0	101,6	108,9	116,2	104,0	100,30
b)			56,0	60,8	123,4	96,8	87,1	92,0	102,6	99,2	72,6	62,9	65,3	83,51
12	♀	8 8/12	78,9	82,3	94,4	96,8	104,0	87,1	101,6	121,0	94,4	89,5	84,7	94,06
13	♀	9 1/12	75,0	79,9	106,5	82,3	87,1	96,8	84,7	87,1	72,6	79,9	75,0	84,26
14	♀	9 2/12	91,0	104,0	94,4	96,8	128,2	99,2	92,0	117,6	109,4	99,2	87,1	101,71
15	♂	9 9/12	101,6	96,8	111,3	125,8	113,7	116,2	118,6	96,8	125,8	101,6	104,0	110,20
16	♀	10 7/12	75,0	87,1	114,2	82,3	96,8	125,8	93,0	125,8	106,5	99,2	89,6	99,57
17a)	♀	10 9/12	89,5	145,2	121,0	111,3	111,3	101,6	135,5	121,0	111,3	87,1	99,2	112,18

Diese errechneten Mittelwerte haben jedoch nur theoretischen Charakter, denn sie stimmten mit den experimentell gewonnenen Einzelwerten in keinem Fall überein. Es zeigten sich zu den verschiedenen Stunden sogar oft sehr erhebliche Abweichungen vom Tagesmittel. Nehmen wir als Beispiel den Tagesverlauf Nr. 1. Als AM erhielten wir 95,69 mg%. Um diesen Wert schwankte der BZ während des ganzen Tages. Wir fanden dabei um 9^h den höchsten Wert von 181,4, um 21^h den niedrigsten von 72,6 mg%.

II. Das AM sagt also nur, ob sich das gesamte BZ-Niveau im Verlauf eines Tages innerhalb physiologischer Grenzen bewegt oder nicht, wobei eine einzelne Bestimmung diese Grenzen weit überschreiten kann, ohne daß deshalb ein pathologisches Verhalten vorliegen muß. Umgekehrt kann auch aus einer Einzelbestimmung noch keine effektive Aussage über das eigentliche BZ-Tagesniveau gemacht werden; denn der Zuckergehalt des Blutes stellte im Verlauf eines Tages keine konstante Größe dar. Wie aus unseren Untersuchungen eindeutig hervorging, bestehen nicht nur inter- und intraindividuelle, sondern auch ausgeprägte tageszeitliche Schwankungen.

Überblicken wir die Werte des gesamten Untersuchungsguts, so erkennen wir als höchsten BZ-Stand 181,4 mg% um 9^h, als niedrigsten 56,0 mg% um 5^h. Wenn es sich dabei auch um Extremwerte handelte, die mehr oder weniger einen Zufallsbefund darstellen können, so war doch bemerkenswert, daß der oberste Grenzwert am Vormittag, der unterste in den frühen Morgenstunden auftrat. Diese Beobachtung gab Anlaß, die Tagwerte im gesamten den Nachtwerten gegenüberzustellen. Dabei fiel auf, daß das BZ-Niveau während des Tages im allgemeinen höher lag als während der Nacht.

Um festzustellen, ob diese auf den ersten Blick erkennbare Tatsache nicht zufällig ist, sondern sich auch statistisch beweisen läßt, faßten wir die Stundenwerte von 9-19^h zusammen und verglichen sie mit den Stundenwerten von 21 - 5^h. Wir errechneten für die "Tagperiode" und die "Nachtperiode" jeweils das AM und bestimmten daraus mittels der t-Funktion (siehe Fußnote S. 54) die Signifikanz. Es ergab sich dabei ein sehr signifikanter Unterschied, wie aus Tabelle III hervorgeht. Wir glauben uns deshalb dazu berechtigt, von einer Tag-Nacht-Periodik des BZ zu sprechen.

Tabelle III:

Vergleich des AM der BZ-Werte während des Tages zu dem der Nacht

	Zahl d. Einzel- bestimmg. n	Mittl. BZ AM	Streu- bereich σ	Diffe- renz	Signifikanz
Tag 9 ^h - 19 ^h	244	104,3	+ 19,4		
				14,2	$t_{36} = 8,20; p < 0,1\%$
Nacht 21 ^h - 7 ^h	188	90,1	+ 15,5		sehr signifikant

Nicht nur zwischen diesen vergleichbaren Tages- und Nachtabschnitten, sondern auch zwischen den einzelnen Stundenwerten sind aus Tabelle II erhebliche Unterschiede zu ersehen. Die niedrigsten Werte ließen sich bei den meisten Kindern in der Zeit um 3^h und 5^h, die höchsten um 9^h und 15^h ermitteln. Der niedrigste Wert um 3^h betrug 58,8 mg% (lfd. Nr. 9), der höchste 104,0 mg% (lfd. Nr. 11a) und 15). Das Minimum um 5^h war 56,0 mg% (lfd. Nr. 11b), das Maximum 101,6 mg% (lfd. Nr. 15). Das Maximum um 9^h lag bei 181,4 mg% (lfd. Nr. 1), das Minimum bei 70,2 mg% (lfd. Nr. 19b). Der höchste 15^h-Wert war mit 164,6 mg% (lfd. Nr. 7) gegeben, der tiefste mit 70,2 mg% (lfd. Nr. 22b).

Zur Klärung der Frage, ob die Unterschiede der BZ-Werte zu den einzelnen Tagesstunden noch innerhalb des normalen Streubereichs liegen oder eine signifikante Differenz aufweisen, haben wir zunächst für jede Tagesstunde das AM¹⁾ und die Streuung σ ¹⁾ errechnet (vgl. GEBELEIN und HEITE(31) und in Tabelle IV niedergelegt. (Tabelle IV)

- 1) Die Streuung σ sowie das AM wurden nach der fortlaufenden Summierungs-
methode mit folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

($\sum x$) = Summe aller Einzelwerte $x_1, x_2, \dots, x_n$
n = Anzahl der x-Werte

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$\sum (x - \bar{x})$ = Summe aller Differenzen zwischen
den Einzelwerten von x und dem
arithm. Mittel $\bar{x}$.

Tabelle IV:
AM und Sigma zu den einzelnen Tages- und Nachtstunden

Uhrzeit	5 ^h	7 ^h	9 ^h	11 ^h	13 ^h	15 ^h	17 ^h	19 ^h	21 ^h	24 ^h	3 ^h
Mittl. BZ in mg%	84,21	86,53	111,50	98,11	97,62	110,06	105,31	103,75	97,50	94,21	86,84
Streu- reich 6	$\pm 12,00$	$\pm 13,65$	$\pm 16,65$	$\pm 16,70$	$\pm 13,50$	$\pm 26,10$	$\pm 18,40$	$\pm 17,65$	$\pm 17,90$	$\pm 16,05$	$\pm 12,25$
Zahl d. Einzelbe- stimmun- gen n	38	36	40	41	41	41	41	40	38	38	38

Das AM jeder Stunde haben wir mit den AM jeder anderen Stunde verglichen und die jeweilige Differenz mittels der t-Funktion ¹⁾ auf ihre Signifikanz geprüft.

Tab. V enthält die so gewonnenen Ergebnisse, wobei die mit "++" bezeichneten Werte sich "sehr signifikant", die mit "+" sich "signifikant" unterscheiden, alle anderen aber im Zufallsbereich liegen. Damit wollten wir statistisch gesicherte Aussagen für die BZ-Bewegung innerhalb einer 24-Std.-Periode bei Kindern im Schulalter ermöglichen.

- 1) Die Signifikanzprüfung der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe der t-Funktion erfolgte mit nachstehender Formel, wobei der Zufallsbereich durch die 3 σ -Grenze festgelegt ist.

$$t_{3\sigma} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}} \cdot \sqrt{\frac{n - 2}{n}}$$

$\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ sind die beiden Mittelwerte, σ_1 und σ_2 der zugehörige Streubereich, n_1 und n_2 die Anzahl der jeweiligen Einzelwerte.

$$n = n_1 + n_2; \quad t_{3\sigma} = 3 + \frac{10}{n}$$

Bei einem Freiheitsgrad $n = 100$ muß $t = 3,1$ sein, um eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Mittelwerten feststellen zu können. Auf den Tabellen III, V und VII wurden demnach nur Mittelwertsdifferenzen als "signifikant" bezeichnet, die mit der t-Funktion größere Werte als 3,1 bzw. größere als dem jeweiligen Freiheitsgrad entsprechenden Wert ergaben, alle darunterliegenden Werte als "nicht signifikant" bzw. "im Zufallsbereich" liegend.

Aus den $t_{3\sigma}$ -Werten ermittelten wir "p" = prozentuale Wahrscheinlichkeit der Abweichung vom Mittelwert, wobei

- p < 0,1 % einen "sehr signifikanten"
- p = 0,1 - 1 % einen "signifikanten"
- p = 2 - 5 % einen "wahrscheinlich signifikanten"
- p > 5 % einen "nicht signifikanten"

Unterschied angibt.

Tab. 1: Signifikanzprüfung der BZ-Mittelwerte zu den verschiedenen Tagesstunden mittels t-Funktion

$p < 0,1\%$ = ++ = sehr signifikant
 $p = 0,1-1\%$ = + = signifikant
 $p = 2-5\%$ = - = wahrsch. signifikant
 $p > 5\%$ = -- = nicht signifikant

Vergleich- bare Std. 1 : 2	Zahl d. Einzel- werte n_1	Mittl. BZ $\overline{AM}_1$	Streu- bereich δ_1	n_2	$\overline{AM}_2$	r_2	Differenz	t_{35}	p	Signifikanz
5 ^h : 7 ^h	38	84,21	± 12,0	36	86,53	± 13,65	2,32	0,779	< 50 %	--
5 ^h : 9 ^h	38	84,21	± 12,0	40	111,50	± 16,65	27,29	8,252	< 0,1 %	++
5 ^h : 11 ^h	38	84,21	± 12,0	41	98,11	± 16,70	13,90	4,220	< 0,1 %	++
5 ^h : 13 ^h	38	84,21	± 12,0	41	97,62	± 13,50	13,41	4,653	< 0,1 %	++
5 ^h : 15 ^h	38	84,21	± 12,0	41	110,06	± 26,10	25,85	5,583	< 0,1 %	++
5 ^h : 17 ^h	38	84,21	± 12,0	41	105,31	± 18,40	21,10	5,988	< 0,1 %	++
5 ^h : 19 ^h	38	84,21	± 12,0	40	103,75	± 17,65	19,54	5,677	< 0,1 %	++
5 ^h : 21 ^h	38	84,21	± 12,0	38	97,50	± 17,90	13,29	3,801	< 0,1 %	++
5 ^h : 24 ^h	38	84,21	± 12,0	38	94,21	± 16,05	10,00	3,070	< 1 %	+
5 ^h : 3 ^h	38	84,21	± 12,0	38	86,84	± 12,25	2,63	0,943	< 40 %	--
7 ^h : 9 ^h	36	86,53	± 13,65	40	111,50	± 16,65	24,97	7,080	< 0,1 %	++
7 ^h : 11 ^h	36	86,53	± 13,65	41	98,11	± 16,70	11,58	3,308	< 1 %	+
7 ^h : 13 ^h	36	86,53	± 13,65	41	97,62	± 13,50	11,09	3,584	< 0,1 %	++
7 ^h : 15 ^h	36	86,53	± 13,65	41	110,06	± 26,10	23,53	4,861	< 0,1 %	++
7 ^h : 17 ^h	36	86,53	± 13,65	41	105,31	± 18,40	18,78	5,035	< 0,1 %	++
7 ^h : 19 ^h	36	86,53	± 13,65	40	103,75	± 17,65	17,22	4,717	< 0,1 %	++
7 ^h : 21 ^h	36	86,53	± 13,65	38	97,50	± 17,90	10,97	2,956	< 1 %	+
7 ^h : 24 ^h	36	86,53	± 13,65	38	94,21	± 16,05	7,68	2,211	< 5 %	-
7 ^h : 3 ^h	36	86,53	± 13,65	38	86,84	± 12,25	0,31	0,103	> 90 %	--
9 ^h : 11 ^h	40	111,50	± 16,65	41	98,11	± 16,70	13,39	3,608	< 0,1 %	++
9 ^h : 13 ^h	40	111,50	± 16,65	41	97,62	± 13,50	13,88	4,119	< 0,1 %	++
9 ^h : 15 ^h	40	111,50	± 16,65	41	110,06	± 26,10	1,44	0,295	< 80 %	--
9 ^h : 17 ^h	40	111,50	± 16,65	41	105,31	± 18,40	6,19	1,584	< 20 %	--
9 ^h : 19 ^h	40	111,50	± 16,65	40	103,75	± 17,65	7,75	2,014	< 5 %	-
9 ^h : 21 ^h	40	111,50	± 16,65	38	97,50	± 17,90	14,00	3,573	< 0,1 %	++
9 ^h : 24 ^h	40	111,50	± 16,65	38	94,21	± 16,05	17,29	4,652	< 0,1 %	++
9 ^h : 3 ^h	40	111,50	± 16,65	38	86,84	± 12,25	24,66	7,394	< 0,1 %	++
11 ^h : 13 ^h	41	98,11	± 16,70	41	97,62	± 13,50	0,48	0,145	> 90 %	--

In Abb. 1 sind die Mittelwerte von 41 Tagesverläufen von 29 Kindern und der dazugehörige Streubereich graphisch dargestellt. Die Ordinate gibt den BZ-Wert in mg% an, die Abszisse den Zeitpunkt der Abnahme und die Pfeile die Mahlzeiten. Die gestrichelten Linien umfassen den Streubereich. (Abbildung 1)

Die charakteristischen Merkmale können auf folgende Weise beschrieben werden:

Schon ab 5^h morgens, also noch 2 Stunden vor dem Frühstück, stieg der BZ leicht an. Zum größten Teil schliefen die Kinder während dieser Zeit noch. Ein starker Anstieg erfolgte nach dem Frühstück um 7^h bis zum 1. Gipfel, der um 9^h bei 111,5 mg% lag. Besonders bemerkenswert war die BZ-Senke bis zu 98,11 mg% zur Zeit des Mittagessens (11^h) und das weitere geringe Abfallen in den nächsten 2 Stunden bis zu 97,6 mg% um 13^h trotz der Hauptmahlzeit. Erst ab 13^h stieg der BZ rasch zu einem 2. Gipfel um 15^h (110,0 mg%) an. Dieser Gipfel war nicht abhängig von der nachmittäglichen Obst- und Süßigkeitengabe um 15^h, da der BZ vor dieser abgenommen wurde. Der BZ-Spiegel erhöhte sich daraufhin jedoch nicht weiter, sondern zeigte eine stetig und stark fallende Tendenz, die auch nicht durch das Abendessen um 17^h beeinflusst wurde. Über die Abend- und Nachtwerte von 19^h, 21^h, 24^h und 3^h sank der BZ ständig bis zum Tiefwert von 84,2 mg% um 5^h morgens, um von da an wieder langsam anzusteigen.

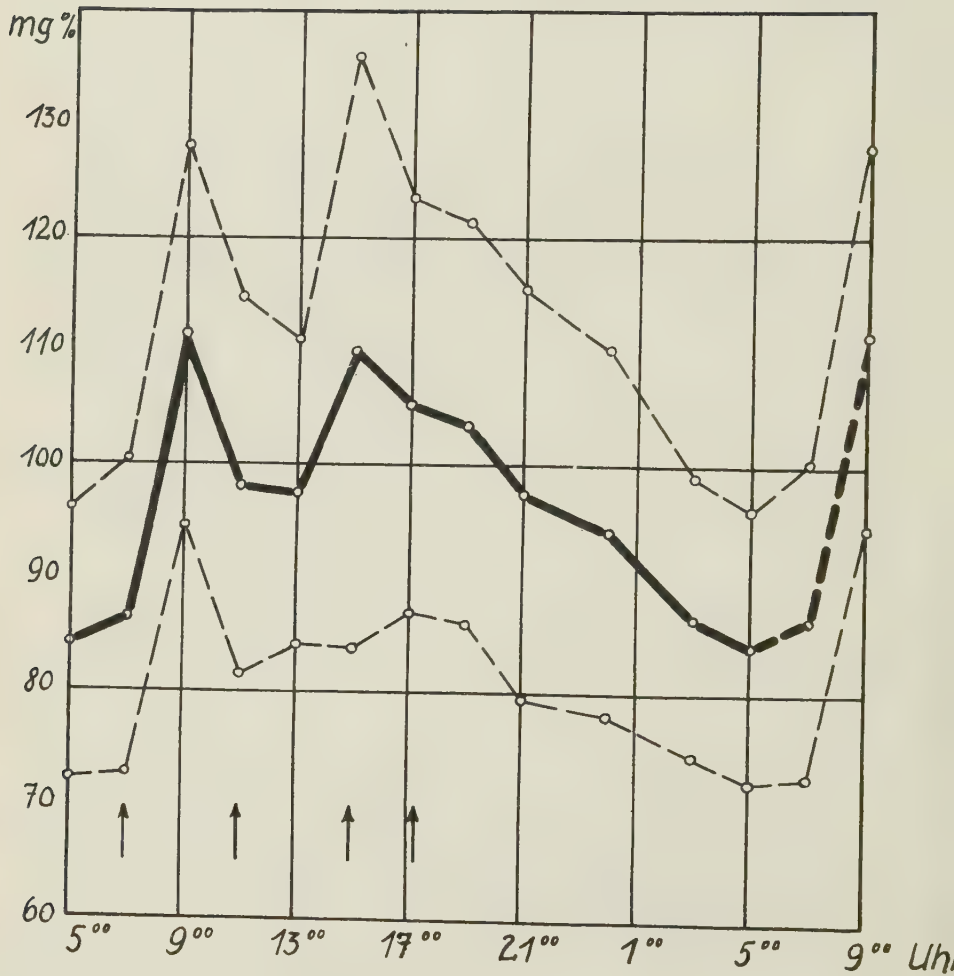
Die Kurve zeigt also einen 2-gipfligen Verlauf, von denen der eine am Vor-, der andere am Nachmittag liegt, mit einer deutlichen Mittagssenke zwischen 11^h und 13^h.

III. Einflüsse auf die BZ-Bewegungen, ihre Deutung und Prüfung auf ihre statistische Zuverlässigkeit

Bei den Veränderungen des BZ-Niveaus zu den verschiedenen Tagesstunden erhebt sich die Frage, ob nicht die Mahlzeiten wesentlich dafür verantwortlich zu machen sind.

Es war bei den meisten Kindern ein BZ-Anstieg nach dem Frühstück und nach der Mittagsmahlzeit zu beobachten. Außer in 4 Fällen, bei denen der 9^h-Wert niedriger war als der 7^h-Wert, stieg der BZ in der Zeit von 7^h - 9^h um wenigstens 1,4 mg% (lfd. Nr. 26), im höchsten Fall um 99,1 mg% (lfd. Nr. 1).

Abb. 1



BLUTZUCKER-MITTELWERTSKÜRVE BEI SCHULKINDERN
(41 TAGESVERLÄUFE)

Der BZ-Anstieg nach der Mittagsmahlzeit war weniger einheitlich und auch nicht so unmittelbar danach. Bei 4 Kindern blieb der BZ zwischen 11^h und 13^h unverändert, bei 19 war der 13^h -Wert größer, bei 18 kleiner als der 11^h -Wert. Im Verhältnis zum 13^h -Wert stieg bei 28 Kindern der BZ bis 15^h an, bei 12 sank er ab und bei 1 änderte er sich nicht. Im Gesamten betrachtet lag der 15^h -Wert bei 26 Tagesverläufen höher, bei 15 niedriger als der 11^h -Wert.

Zwischen Mittagsmahlzeit und nachfolgendem BZ-Anstieg ließ sich also kein so deutlicher Zusammenhang herauslesen wie nach dem Frühstück. Die Reaktion auf das Mittagessen erfolgte individuell sehr verschieden.

Anders lagen die Verhältnisse nach der Obst- und Süßigkeitengabe um 15^h und dem Abendessen um 17^h . Wenn auch bei einzelnen Tagesverläufen ein BZ-Anstieg erfolgte, so zeigte die Mittelwertskurve doch einen kontinuierlichen Abfall.

Es war nun zu diskutieren, ob die zu verschiedenen Tagesstunden erhaltenen unterschiedlichen BZ-Werte Zufallsbefunde waren, oder ob sie einer statistischen Überprüfung standhielten.

Der Vergleich der aus Kurvenverlauf und Tabelle ablesbaren BZ-Bewegungen mit der statistischen Signifikanzprüfung ergab, daß die Werte um 3^h , 5^h und 7^h sich nicht signifikant unterschieden, daß demnach der leichte morgendliche Anstieg gegen 7^h im Zufallsbereich lag. Dagegen waren die Differenzen der Werte zwischen 7^h und 9^h , 9^h und 11^h , ebenfalls die zwischen 13^h und 15^h außerhalb der statistischen Fehlerbreite. Aus der Tatsache, daß den signifikanten Gipfeln um 9^h und 15^h Mahlzeiten vorausgingen, könnte man schließen, daß der Verlauf der BZ-Kurve ausschließlich von exogenen Faktoren, hier der Nahrungsaufnahme abhängig ist. Dieses Ergebnis bestätigte sich jedoch nicht für den weiteren Verlauf der Kurve, denn ab 15^h sank der BZ, wie beschrieben, stetig bis zum Morgen hin ab. Die Unterschiede der BZ-Werte zwischen 15^h und 24^h , 15^h und 3^h , 15^h und 5^h , 17^h und 24^h , 17^h und 3^h , 17^h und 5^h , 19^h und 3^h , 19^h und 5^h , 21^h und 3^h , 21^h und 5^h und 24^h und 5^h waren signifikant, d.h., daß der Abfall des BZ trotz der Abendmahlzeit nicht zufällig war, sondern einer statistisch gesicherten Gesetzmäßigkeit folgte. Wenn der BZ nur von der Mahlzeit abhängig wäre, müßten wir entsprechend dem morgendlichen Anstieg nach dem Frühstück eine BZ-Erhöhung um 19^h oder entsprechend dem Gipfel nach der Mittags-

mahlzeit ein Ansteigen des BZ gegen 21^h, d.h. also 2 bzw. 4 Stunden nach der Nahrungszufuhr erwarten, Dies war aber nicht der Fall.

Deshalb halten wir den Schluß für berechtigt, daß die BZ-Schwankungen im Verlauf von 24 Stunden nicht ausschließlich durch die Mahlzeiten bedingt sind, sondern auch einem endogenen Rhythmus im Sinne einer Tagesperiodik unterliegen.

Wenn es auch nicht die Aufgabe dieser Arbeit war, genauerhin der Frage nachzugehen, wie und in welchem Grade ein Mahlzeiteinfluß auf den BZ-Verlauf innerhalb 24 Stunden besteht, so haben wir doch versucht, durch einige Nüchternkurven dem Problem BZ und Mahlzeit etwas näher zu kommen.

Wir haben 8 Kinder von abends 17^h an bis in den Mittag des folgenden Tages hinein (15^h) nüchtern gelassen und den BZ in 2-stündlichen Abständen wie unter normalen Bedingungen bestimmt.

Wir waren uns bewußt, daß wir dabei von unphysiologischen Voraussetzungen ausgingen, die bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. (Tabelle VI und Abb. 2)

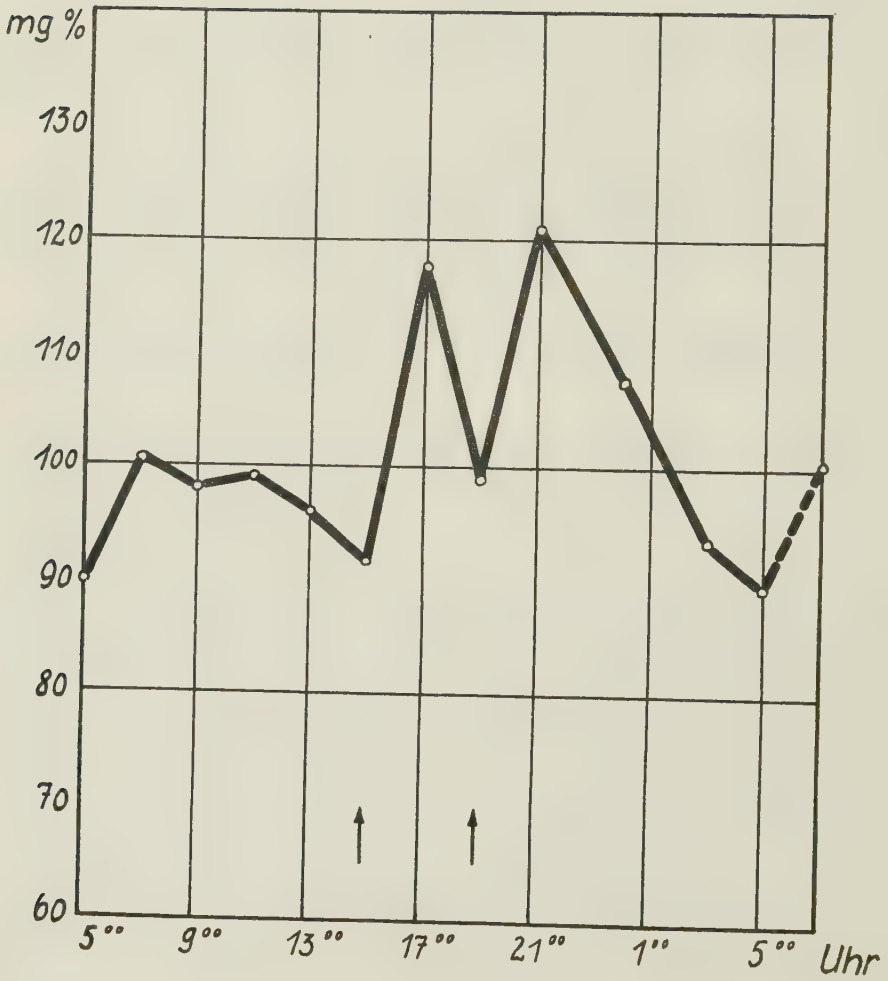
Wir sehen im Verlauf der Mittelwertskurve der 8 Nüchternversuche (Abb. 2), daß der BZ von 5^h - 7^h anstieg wie bei der normalen Mittelwertskurve. Während der folgenden 8 Stunden lag der BZ ungefähr auf dem gleichen Niveau. Es ließ sich aber doch feststellen, daß er gegen 9^h geringfügig absank, um gegen 11^h wieder leicht anzusteigen. Die Mittagssenke nach 11^h erstreckte sich bis 15^h und hatte hier ihren Tiefpunkt erreicht, dennoch lag der BZ-Wert um 15^h höher als um 5^h. Auf einen Teller Obst, das die Kinder um 15^h als erste Mahlzeit seit dem Vortag gereicht bekamen, reagierten sie mit einem enormen Anstieg des BZ bis zu einem Wert von 117,7 mg%. Die Normalkurve fiel um diese Zeit schon stetig und unbeeinflußt ab. Nach dem Gipfel um 17^h sank der BZ der "Nüchternkurve" wieder rasch ab, um nach dem Abendessen, das auf 19^h verlegt worden war, sich zu einem erneuten, noch höheren Gipfel um 21^h zu erheben. Erst ab jetzt fiel der BZ konstant.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß der unphysiologische Zustand des Hungerns das Verhalten des BZ während des Tages, besonders beim Kind,

Tabelle VI: BZ-Tageswerte bei Nüchternheit bis 15^h

Lfd. Nr.	Ge- schlecht	Alter	5 ^h	7 ^h	9 ^h	11 ^h	13 ^h	15 ^h ↑	17 ^h	19 ^h ↑	21 ^h	24 ^h	3 ^h
1	♂	7	87,1	94,4	89,5	97,3	89,5	82,3	150,0	106,5	125,8	101,6	79,8
2	♀	8 $\frac{5}{12}$	94,4	99,2	99,2	92,0	87,1	67,8	104,0	94,4	101,6	92,0	99,2
3	♀	9 $\frac{9}{12}$	89,5	104,0	104,0	108,9	102,1	99,2	113,7	99,7	111,3	96,8	96,8
4	♀	10 $\frac{11}{12}$	99,2	96,8	98,2	99,2	104,0	99,2	104,0	104,5	99,2	121,0	101,6
5	♂	11 $\frac{5}{12}$	77,4	99,7	96,8	99,2	92,0	94,4	142,8	84,7	113,7	125,8	87,1
6	♀	11 $\frac{9}{12}$	82,3	104,0	101,6	106,5	101,6	109,4	121,0	117,2	154,9	89,5	89,5
7	♀	11 $\frac{11}{12}$	101,6	106,5	101,6	104,0	109,4	101,6	108,9	92,0	113,7	116,2	94,4
8	♀	12 $\frac{11}{12}$	87,1	99,2	93,0	84,7	82,3	79,8	96,8	92,0	147,6	118,6	99,2
Summe			718,6	803,8	783,9	791,8	768,0	733,7	941,2	791,0	967,8	861,5	747,6
AM			89,8	100,5	98,0	99,0	96,0	91,7	117,7	98,9	121,0	107,7	93,5

Abb. 2



BZ-MITTELWERTSKURVE BEI NÜCHTERNHEIT
BIS 15 UHR (8 TAGESVERLÄUFE)

so entstellen kann, daß von den beiden normalerweise vorhandenen Tagesgipfeln nur eine schwache Andeutung in der Zeit von 9^h - 11^h übrigbleibt. Die Gipfel nach den Nahrungsaufnahmen um 15^h und 19^h sind infolge des Hungerstoffwechsels als überschießende Reaktion zu deuten. Um bindende Schlüsse über die BZ-Schwankungen bei Nüchternheit zu ziehen, reicht wohl die Zahl der Untersuchungen nicht aus; die genaue Klärung dieser Frage sei einer anderen Arbeit vorbehalten.

Da der BZ-Spiegel trotz Nahrungskarenz, entgegen der Erwartung, bei 6 von den 8 Kindern im Laufe des Vormittags nicht absank, sondern, wenn auch nur unerheblich, anstieg, darf angenommen werden, daß das in der Mittelwertskurve von Abb. 1 zur Darstellung gelangte Maximum um 9^h in erster Linie auf eine Tagesperiodik und erst in zweiter Linie auf einen Einfluß des morgendlichen Frühstücks zurückzuführen ist.

Um etwaige altersbedingte Unterschiede im BZ-Verhalten nicht zu übersehen, unterteilten wir unser Beobachtungsgut in 2 willkürlich gewählte Altersgruppen, wobei die eine die Tagesverläufe der 5-10 Jährigen und die andere die der 10-15 Jährigen enthält. Wir errechneten für diese jeweils die BZ-Stundenmittelwerte. Eine Überprüfung der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe der t-Funktion zu den einzelnen Tagesstunden ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wie aus Tab. VII hervorgeht. Deshalb hielten wir die Zusammenfassung der Werte beider Altersgruppen zu der in Abb. 1 dargestellten Mittelwertskurve für gerechtfertigt. (Tabelle VII)

Beim Vergleich der AM von Jungen und Mädchen ließen sich geschlechtsspezifische Unterschiede nicht erkennen. Wir haben deshalb auf eine genaue statistische Prüfung der Differenzen verzichtet.

Zum Schluß sei noch auf den in Abb. 1 eingezeichneten Streubereich hingewiesen. Deutlich ist dabei zu sehen, daß die Streuung während der "Tagperiode" innerhalb weiterer Grenzen lag als bei Nacht. In erster Linie ist wohl diese größere Streubreite bei Tag auf die individuell unterschiedliche Reaktion auf die Mahlzeiten, sowohl großemäßig als auch in der zeitlichen Abfolge, zurückzuführen. Diese individuelle Variabilität war nach dem Mittagessen ausgeprägter als nach den anderen Mahlzeiten.

Tabelle VII: Die BZ-Mittelwerte der 5-10 jährigen (1) und 10-15 jährigen (2) und ihre Signifikanzprüfung mittels t-Funktion

Stunden	Zahl d. Einzeln. n_1	Mittl. BZ AM_1	Streu- breich δ_1	n_2	AM_2	δ_2	Diffe- renz	t_{36}	P	Signi- fi- kanz
5 ^h	18	83,10	+ 13,65	20	85,25	+ 11,20	2,15	0,533	< 60%	- -
7 ^h	17	87,50	+ 15,80	19	85,15	+ 11,75	2,35	0,510	< 70%	- -
9 ^h	19	112,50	+ 10,50	21	109,90	+ 19,95	2,60	0,508	< 70%	- -
11 ^h	20	101,50	+ 16,45	21	94,45	+ 15,45	7,05	1,415	< 20%	- -
13 ^h	20	94,25	+ 14,15	21	99,90	+ 12,10	5,65	1,378	< 20%	- -
15 ^h	20	104,50	+ 21,40	21	114,90	+ 26,90	10,40	1,366	< 20%	- -
17 ^h	20	104,75	+ 16,80	21	105,15	+ 18,90	0,40	0,071	> 90%	- -
19 ^h	19	100,95	+ 13,50	21	105,40	+ 19,80	4,45	0,822	< 50%	- -
21 ^h	18	93,35	+ 18,80	20	101,00	+ 15,80	7,65	1,363	< 20%	- -
24 ^h	18	91,95	+ 15,25	20	96,00	+ 16,95	4,05	0,771	< 50%	- -
3 ^h	18	85,00	+ 14,10	20	88,75	+ 10,35	3,75	0,942	< 40%	- -

$p = 0,1$ = sehr signifikant = (++) $p = 0,1-1\%$ = signifikant = (+)

$p = 2-5\%$ = wahrscheinlich signifikant = (.)

$p = 5-10\%$ = nicht signifikant = (0)

Neben diesem verschiedenartigen Mahlzeiteinfluß sind sicher noch mehrere Faktoren (Pflegetbedingungen, psychisches und körperliches Verhalten des Kindes, Schlaf-Wach-Verteilung u.a.) am Zustandekommen der größeren Streuung bei Tage beteiligt. Es würde zu weit führen, diesen Einzelheiten, die das Ergebnis unseres Erachtens nicht wesentlich verändern würden, ausführlich nachzugehen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die tageszeitlichen Schwankungen des BZ im Schulalter der Gesetzmäßigkeit einer endogenen Tagesperiodik gehorchen. Die BZ-Bewegung wird zwar durch exogene Einflüsse, insbesondere durch die Nahrung modelliert, es besteht jedoch keine absolute Abhängigkeit von den Mahlzeiten. Der andersartige Verlauf der Nüchternkurve widerlegt wegen des unphysiologischen Zustandes des Hungers nicht den grundsätzlichen Einfluß der Tagesrhythmik.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE AN HAND DER LITERATUR

Lange Zeit wurde der BZ-Spiegel des Menschen als konstant angenommen, bis BANG (4) 1913 geringe "zeitliche Schwankungen im Zucker-gehalt des Blutes" feststellte. In der Folgezeit haben, wie im Literaturteil ersichtlich, sämtliche Autoren, die sich mit mehreren BZ-Bestimmungen im Laufe eines Tages, später auch während der Nacht befaßten, die Veränderungen der BZ-Höhe bestätigt. Übereinstimmend wurde die Inkonstanz des BZ-Niveaus sowohl bei gesunden und diabetischen Erwachsenen, als auch bei gesunden und diabetischen Kindern gefunden. Diese grundsätzliche Feststellung des dauernden Wechsels des BZ-Wertes innerhalb 24 Stunden ging auch aus unseren Untersuchungen an Schulkindern eindeutig hervor.

In vielen Arbeiten wurde bis heute immer wieder versucht, eine Gesetzmäßigkeit in diesen BZ-Veränderungen zu finden. Die mitgeteilten Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich und widersprechen sich sogar oft.

Auch der Vergleich unserer, bei Schulkindern erhaltenen Mittelwertskurve mit den in der Literatur niedergelegten Befunden zeigt nur in beschränktem Maße Gemeinsamkeiten in der Bewegungstendenz des BZ-Spiegels, sowie im Zeitpunkt des Auftretens der Maxima und Minima. Die vergleichbaren Werte ließen sich im Schrifttum zuweilen nur als Nebebefund herauslesen.

Wenn auch die bei Erwachsenen beschriebenen BZ-Veränderungen nicht unbedingt für das Kindesalter Gültigkeit zu haben brauchen, (HAFEMANN u. HOFFELD (37)), so sei doch auf übereinstimmende Befunde hingewiesen, die unsere Resultate stützen und bekräftigen können.

Überraschend ist die Tatsache, daß sehr viele Untersucher in den frühen Morgenstunden ein Ansteigen des BZ feststellten. Wie wir, so fanden z.B. auch PETREN (92), GROTE(35), FLAUM (21), SEYDERHELM und OESTREICH (113), VESA (119), HOPMANN (49), und JÖRES (55) ein Ansteigen des BZ noch vor dem Frühstück. REGELSBERGER (96) berichtete, allerdings nur an Hand einer Kurve, von einem Anstieg des BZ um 5^h morgens. Der relativ hohe Nüchternwert am Morgen, den MENKE (119), HATLEHOL (38) und VESA (119) fanden, kann ebenfalls im Sinne unseres BZ-Anstiegs am frühen Morgen gedeutet werden.

Unseren Vormittagsgipfel können wir wenigstens annähernd in der BZ-Erhöhung

in der Zeit von 8^h - 10^h , wie sie SCHÖNE und ZIMMER (111) und SACHSE (105) angaben, bestätigt finden. Das stärkere Ansteigen des BZ nach dem Frühstück - viel ausgeprägter als nach der Mittagsmahlzeit - ist schon PETREN (92), MÖLLERSTRÖM (84) und VOGEL (121) (letzterem an einzelnen Vp.) aufgefallen.

Von einer Mittagssenke, wie wir sie ab 9^h mit Minimum um 13^h beobachteten, sprachen mit geringfügigen zeitlichen Abweichungen SCHÖNE und ZIMMER (111), SACHSE (105), MEYER (76) und REGELSBERGER (96).

Der Nachmittagsgipfel, der bei unserem Untersuchungsgut um 15^h lag, trat bei VOGEL (121) um 14^h , bei SACHSE (105) um 16^h auf.

PETREN (92), VOGEL (121), SACHSE (105) und MEYER (76) verzeichneten, unserem Kurvenbild entsprechend, ein charakteristisches Abfallen des BZ zum Abend hin, z.T. sogar trotz Nahrungszufuhr.

Untersuchungen bei Nacht liegen nur vereinzelt vor. Die Ergebnisse von JORES (55), VESA (119), LANGE und SCHLOSS (64) mit ihren Maxima entweder um 24^h , 3^h oder 5^h konnten wir nicht bestätigen, dafür decken sich die Beobachtungen von SCHÖNE und ZIMMER (111) am ehesten mit dem kontinuierlichen Absinken unserer Kurve.

Bei der vergleichenden Betrachtung der BZ-Kurven der Erwachsenen mit der unsrigen sind auch die Diabetesfälle mit einbezogen. Wie an anderer Stelle schon betont, ist nach JAKOBI und BAUMANN (53), BROESAMLEN (12), JORES (55), SACHSE (105) und ARBORELIUS (1) die BZ-Bewegung der Diabetiker zwar im absoluten Wert, nicht aber in den relativen Bewegungstendenzen von normalen Verhältnissen verschieden.

Genauerhin sei die von uns gefundene BZ-Tageskurve an Schulkindern den Ergebnissen in der pädiatrischen Literatur gegenübergestellt.

Wie sich aus dem Literaturteil ergab, sind bis jetzt Untersuchungen über die Schwankungen des BZ bei gesunden Kindern während einer ganzen 24-Std.-Periode nicht bekannt. Es fehlt also zu der von uns gefundenen Mittelwertskurve eine entsprechende Vergleichsmöglichkeit. Außer WILHELMI (124), die diabetische Kinder tags und nachts untersuchte, können wir für unsere Frage-

stellung die BZ-Bestimmungen von GÖTZKY (33), RUMPF (104), SCHLOMKA (109), RITTER (100) und HAFEMANN (36) nur bedingt bzw. lediglich in begrenzten Zeiträumen heranziehen.

Die "Tagesschwankungen", die GÖTZKY (33) bei seinen umfangreichen BZ-Bestimmungen feststellte, scheiden als Vergleichswert aus, da genaue Angaben über Ausmaß der Schwankungen und Zeitpunkt der Abnahmen fehlen. Ebenso kommen die Ergebnisse von RUMPF (104) und LUCIUS (69) für uns weniger in Betracht, denn die Autoren beschrieben nur Schwankungen der Nüchternwerte bzw. der "relativen Nüchternwerte" bei Säuglingen und Kleinkindern.

Eine gewisse Ähnlichkeit im Verlauf unserer BZ-Kurve am Vormittag läßt sich in den Angaben von SCHLOMKA (109) und RITTER (100) erkennen. Bei beiden zeigte der BZ bei den 6-20 bzw. 7-12 Jährigen eine fallende Tendenz in der Zeit von 9-13^h, bei RITTER allerdings schon ab 8^h. Beide untersuchten jedoch lediglich am Vormittag und nur nüchterne Kinder.

Obwohl WILHELMI (124) auf Grund ihrer Untersuchungen des BZ über eine ganze 24-Stunden-Periode bei diabetischen Kindern an Hunger- und Hafer Tagen "endogene Schwankungen nicht mit Sicherheit nachweisen" konnte, so fanden wir doch in ihren Ergebnissen Angaben, die sich mit Beobachtungen an unserem Untersuchungsgut annähernd decken. Am auffallendsten ist der BZ-Anstieg in der Zeit von 3^h-7^h in 3 von 4 Diabetesfällen, der bei einem weiteren, nicht-diabetischen, aber vegetativ labilen Kind sogar 100 mg% betrug. Das Verhalten des BZ gerade dieses Kindes weist in seinem weiteren Tagesverlauf zu unserer Mittelwertskurve parallele Abschnitte auf: Um 11^h und 12^h war wie bei uns eine Mittagssenke ausgeprägt. Ein Nachmittagsgipfel zeigte sich allerdings schon um 13^h. Außer einem 2. Gipfel gegen 18^h folgte diese Einzelkurve mit ihrer fallenden Tendenz zum Abend hin und während der Nacht und mit dem Ansteigen von 5^h-7^h unserer Durchschnittskurve.

In neuester Zeit hat HAFEMANN (36) bei seinen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen BZ-Höhe und Leistung an gesunden Schulkindern eine abfallende Tendenz des BZ von 8^h-13^h als charakteristisches BZ-Verhalten innerhalb des Tagesablaufes beschrieben. Für das Problem der rhythmischen BZ-Veränderungen während eines ganzen Tages ergaben sich jedoch

keine weiteren Gesichtspunkte. Trotz der Ähnlichkeit der Befunde HAFEMANNs mit den unsrigen stößt eine Gegenüberstellung auch hier auf Schwierigkeiten, da die Versuchsbedingungen ungleich waren.

Eine Übereinstimmung unserer BZ-Mittelwertskurve mit den Ergebnissen aus dem Schrifttum ergab sich also nur in beschränktem Maße. Eine genaue Vergleichsmöglichkeit ist insbesondere deshalb nicht gegeben, weil entweder zu wenig Kinder untersucht, die BZ-Bestimmungen nur während eines begrenzten Tagesabschnittes durchgeführt wurden, die Intervalle zwischen den Messungen unterschiedlich groß und die Voraussetzungen bezüglich Nüchternheit, Mahlzeit, Auswahl der Kinder u.a. verschieden waren. Auf einen Vergleich der absoluten Zahlen haben wir verzichtet, da die BZ-Werte jeweils mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden und gerade die von uns angewandte Methode bei Voruntersuchungen in der Literatur nicht durchgeführt worden war.

Bei der Frage nach der Ursache für die BZ-Tagesschwankungen ergab sich aus dem Literaturstudium und aus unseren eigenen Untersuchungen, daß vor allen anderen Faktoren der Mahlzeit eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

Wir sind auf das Problem BZ und Mahlzeit näher eingegangen und haben dabei weniger auf die Art und Zusammensetzung der Nahrung, Dauer des Mahlzeiteinflusses usw. Wert gelegt, sondern vielmehr zu klären versucht, ob die Mahlzeit als alleinige Ursache für die Tagesschwankungen des BZ geltend gemacht werden kann. Gegen diese Annahme ließen sich jedoch auf Grund unserer Ergebnisse folgende Einwände erheben:

1. Das Frühstück wirkt sich auf die BZ-Höhe viel stärker und rascher aus als das Mittagessen.
2. Die BZ-Kurve sinkt am Nachmittag und Abend trotz KH-Zufuhr unbeeinflusst und kontinuierlich ab.

Eine Bestätigung dieser Tatsachen findet sich in der Literatur bei PETREN (92), VOGEL (121) und MÖLLERSTRÖM (84), die, wie wir, eine stärker steigernde Wirkung des Frühstücks gegenüber dem Mittagessen feststellten, bzw. bei PETREN (92), VOGEL (121), SACHSE (105) und MEYER (76), deren BZ-Kurve am Nachmittag trotz KH-Zufuhr zum Abend hin ebenfalls stetig absank.

3. Der morgendliche Anstieg noch vor dem Frühstück, den wir gefunden

haben, lag zwar bei der statistischen Prüfung im Zufallsbereich, da aber in der Literatur dieser morgendliche BZ-Anstieg häufig beschrieben wurde (s.o.), möchten wir auch darin einen Hinweis für einen mahlzeitunabhängigen Einfluß sehen.

Der verschiedenartige Ausfall gleicher Belastungsversuche zu verschiedenen Tageszeiten, wie MÖLLERSTRÖM (85), MEYER (75), PETREN (92), HEILIG und HOFF (42), JORES (56), MEYER und MELZL (78), MEYER und WACHHOLDER (79) und UNGER (118) beobachteten, ebenso die u.a. von RUMPF (104), RITTER (100) und SCHLOMKA (110) beschriebenen und auch in unseren eigenen Versuchen zur Darstellung gelangten Nüchternschwankungen des BZ bekräftigen die Annahme, daß exogene Einflüsse, insbesondere die Nahrung nicht absolut zur Auswirkung gelangen, sondern auf schon vorgegebene BZ-Bewegungen auftreffen.

Diese exogen nicht zu klärenden BZ-Schwankungen sind schon PETREN (92) und HATLEHOL (38) aufgefallen und sie forderten zur Deutung einen "unbekannten Faktor". Mit der Entdeckung der Leberhythmik hat FORSGREN (23-28) auf endogen bedingte BZ-Veränderungen aufmerksam gemacht. In der Folgezeit wurden diese endogen bedingten BZ-Bewegungen zum Teil als endokrin, vegetativ gesteuert (HOPMANN (49), SACHSE (105)), zum Teil auch als "Niveauschwankungen ungeklärter Genese" (VOGEL (121), DÜLLMANN (18), RUMPF (104)) angesehen, meistens aber als Auswirkung einer Tagesrhythmik vermutet (JORES (55), v. EULER und HOLMQUIST (19), MÖLLERSTRÖM (84), GÖBEL und FISCHER (32), MEYER (75, 76) und SCHLOMKA (108, 109)).

Beim Zustandekommen der tageszeitlichen Schwankungen des BZ wirken also endogene und exogene Kräfte zusammen. Den endogenen Faktor sehen auch wir in Form der Tagesrhythmik,

In diesem Zusammenhang sei auf das Verhalten anderer physiologischer Körperfunktionen wie Pulsfrequenz, Körpertemperatur, Blutdruck, Schlaf-Wachverteilung u.a. im Verlauf einer 24-Stunden-Periode hingewiesen. HELLBRÜGGE und Mitarbeiter (39-41) haben für diese Funktionen bei Kindern einen weitgehend übereinstimmenden Verlauf gefunden mit Maxima am Vor- und Nachmittag, deutlicher Mittagssenke und einem Absinken zum Abend hin und während der Nacht. Eine Deutung der überraschenden Ge-

meinsamkeit sah HELLBRÜGGE, wie früher JORES (55) und MENZEL (73) in dem Einfluß einer übergeordneten Tagesperiodik,

Aus der Tatsache, daß die BZ-Schwankungen, wie wir sie gefunden haben, im Prinzip die gleichen sind wie die der oben angeführten Rhythmen, ergibt sich eine weitere Bestätigung dafür, daß das BZ-Verhalten innerhalb des allgemeinen vegetativen Lebensgeschehens der Gesetzmäßigkeit einer Tagesrhythmik gehorcht.

Trotzdem gerade für den BZ der exogene Einfluß der Mahlzeit eine dominierende Rolle zu spielen scheint, halten wir doch auf Grund unserer eigenen Ergebnisse, gestützt auf die Aussagen des Schrifttums und im Vergleich zu anderen biologischen Funktionsabläufen die Annahme für gerechtfertigt, daß das gefundene Tagesprofil der BZ-Bewegungen bei Schulkindern ihre primäre Ursache in der Tagesrhythmik hat und nur sekundär durch die Mahlzeiten beeinflusst wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Übersicht der in der Literatur niedergelegten Ergebnisse über Blutzucker (BZ)-Schwankungen, ihre beeinflussenden Faktoren und ihre Zuordnung zu einer Tagesrhythmik, sowohl bei gesunden und diabetischen Erwachsenen, als auch bei gesunden und diabetischen Kindern wird über eigene Untersuchungen der BZ-Veränderungen innerhalb 24 Stunden berichtet. Bei 36 Kindern im Alter von 5 - 14 Jahren wurde in 49 Tagesverläufen der BZ-Spiegel verfolgt. Die insgesamt 530 Einzelbestimmungen wurden nach einer von FRANK und KIRBERGER für das Photometer "Eppendorf" ausgearbeiteten Mikromethode durchgeführt.

In 41 Tagesverläufen, die bei normaler Kost an 29 Kindern in zweistündlichen, von 21^h bis 3^h in dreistündlichen Abständen gewonnen wurden, erhielten wir eine BZ-Mittelwertskurve, die einen zweigipfligen Verlauf mit Maxima um 9^h vormittags und um 15^h nachmittags, einer deutlichen Mittagssenke mit Minimum um 13^h und einem kontinuierlichen Abfall zum Abend hin und während der Nacht aufwies. Von 5^h bis 7^h stieg der BZ noch vor dem Frühstück an.

Um den Einfluß der Mahlzeiten auf die BZ-Kurve genauer prüfen zu können, haben wir an Hand von 8 Tagesverläufen, bei denen die Kinder von 17^h des Vortages bis um 15^h am Untersuchungstag nüchtern gehalten wurden, eine Nüchtern-Mittelwertskurve erstellt.

Aus den Ergebnissen der Nüchternkurven, besonders aber auf Grund einer Analyse der normalen Mittelwertskurve kamen wir zu dem Ergebnis, daß die BZ-Bewegungen während einer 24-Stunden-Periode bei Schulkindern zwar durch exogene Faktoren, insbesondere durch die Mahlzeit modelliert werden, primär jedoch der Gesetzmäßigkeit einer endogenen Tagesrhythmik gehorchen.

Der Vergleich mit ähnlichen Befunden in der Literatur und der weitgehend übereinstimmende Verlauf unserer Mittelwertskurve mit der anderer Körperfunktionen bestätigte die Annahme einer grundlegenden Beeinflussung des BZ-Spiegels durch die Tagesrhythmik, der das gesamte vegetative Lebensgeschehen untergeordnet ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ARBORELIUS, M. "Die klin. Bedeutung der menschl. Rhythmik"
Dtsch.med.Wschr. 2, 993 (1938)
- (2) ASCHOFF, J. "Exogene und endogene Komponente der 24-
Stunden-Periodik bei Tier und Mensch"
Naturwissenschaften 42, 569 (1955)
- (3) BÄNDER, A. "Über den 24-Stunden-Rhythmus einiger vege-
tativer Funktionen und die Änderungen im
histol. Funktionsbild endokr. Drüsen und
veget. Ganglien"
Acta med. Scand. 145, 278 (1953) (Suppl.)
- (4) BANG, I. "Der Blutzucker" Bergmann-Verl. Wiesbaden
1913
- (5) BERTAZZOLI, A. "Einfluß der vorausgegangenen Diät auf die
BZ-Kurve beim Kind"
ref. Zbl. f.d.ges.Kinderheilkunde 32, 369(1937)
- (6) BING, H.J. und "BZ-Untersuchungen unter normalen und eini-
JAKOBSEN, B. gen pathologischen Verhältnissen"
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 113, 571 (1914)
- (7) BING, H.J. und "BZ-Bestimmungen bei Kindern"
WINDELÖW, O. Z.f.Kinderheilkunde 9,64 (1913)
- (8) BJERNER, B. und "Schichtarbeit und Rhythmus"
SVENSSON, A. Acta med. Scand. 145, 278 (1953) (Suppl.)
- (9) BOJE, O. "Arbeitshypoglykämie nach Glukoseeingabe"
ref. K.Zbl. 107, 122 (1941)
- (10) BOTT, H.P. "Über d. Bewertung d. Staub-Traugott-Effekts
im Kindesalter unter bes. Berücksichtigung
der BZ-Regulation bei Frühgeborenen"
Z.f.Kinderh. 57, 160 (1935)

- (11) BROCK, J. "Biologische Daten für den Kinderarzt"
Springer-Verl. Heidelberg 1954
- (12) BROESAMLEN, O. "Der Einfluß von Muskelarbeit auf den BZ-Gehalt" Dtsch. Arch. klin. Med. 130, 358 (1919)
- (13) BUTZ, K. "Die Norm der Nüchtern-BZ-Werte b. Menschen"
Z. exp. Med. 79, 287 (1931)
- (14) CHAUVEAU zit. nach BANG: "Der Blutzucker" (11)
- (15) DASSAU, H.J. "Die psychische Leistungsfähigkeit im 24-Stunden-Rhythmus auf Grund von Testversuchen b. Nachtarbeitern und unter Einwirkung von Medikamenten"
Diss. Hamburg 1950
- (16) DIENST, C. "Regulationsvorgänge beim Schlaf und Schmerz"
ref. K. Zbl. 95, 448 (1938)
- (17) DIRR, K. "Quantitatives Arbeiten in der Klinik"
Müller u. Steinicke-Verlag München 1946
- (18) DÜLLMANN, A. "Über den Verlauf der BZ-Tageskurve des gesunden Menschen"
Diss. Münster 1940
- (19) v.EULER, U.S. und "Tagesrhythmik der Adrenalinsekretion und
HOLMQUIST, A.G. des KH-Stoffwechsels beim Kaninchen und Igel"
Pflügers Arch. 234, 210 (1934)
- (20) FANCONI/
WALLGREN. "Lehrbuch der Pädiatrie"
Benno Schwabe-Verl. Basel-Stuttgart 1954
- (21) FLAUM zit. nach VESA: Acta med. Scand. Suppl. 57
(1934)

- (22) FRANK, H. und
KIRBERGER, E.
"Eine kolorimetrische Methode zur Bestimmung
der wahren Glukose und Galaktose in 0,05 ccm
Blut"
Biochem. Zschr. 320, 359 (1950)
Spez. Anweisung zum Photometer "Eppendorf"
- (23) FORSGREN, E.
"Über die rhythmische Funktion der Leber
und ihre Bedeutung für den KH-Stoffwechsel
bei Diabetes und für die Insulinbehandlung"
Klin. Wschr. 8, 1110 (1929)
- (24) FORSGREN, E.
"24-Std.-Variationen des Reststickstoffge-
haltes im Blute"
Acta med.Scand. 73, 213 (1929)
- (25) FORSGREN, E.
"Über Glykogen- und Gallebildung in der
Leber"
Scand. Arch.f.Physiol. 55, 144 (1929)
- (26) FORSGREN, E.
"Über die Einwirkung des Insulins auf die
Leber"
Acta med.Scand. 70, 139 (1929)
- (27) FORSGREN, E.
"Über Leberfunktion, Harnausscheidung und
Wasserbelastungsproben"
Acta med.Scand. 76, 285 (1931)
- (28) FORSGREN, E.
"Die Rhythmik der Leberfunktion und des
Stoffwechsels"
Dtsch. med. Wschr. 1, 743 (1938)
- (29) FURUHJELM, U. und
Mitarbeiter
"Blood sugar and other reducing substances
in the blood of children"
Annales paediatr. Fenn. Vol. 2, Fasc.3
(1956)
- (30) GAEDE
"Neues vom Glukagon"
Z.ges.inn.Med. 7, 364 (1952)

- (31) GEBELEIN, H. und HEITE, H. J. "Statistische Urteilsbildung"
Springer-Verlag, Heidelberg 1951
- (32) GÖBEL, P. und FISCHER, H. "Untersuchungen von 24-Std.-Schwankungen
verschiedener Körperfunktionen"
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 198, 600 (1951)
- (33) GÖTZKY, F. "Der physiologische BZ-Gehalt beim Kinde
nach der Mikromethode von Bang"
Z. f. Kinderh. 9, 44 (1913)
- (34) GRAF, O. zit. nach HELLBRÜGGE und RUTENFRANZ:
Münch. med. Wschr. 98, 1713 (1956)
- (35) GROTE, L. R. "Chronopathologie"
Dtsch. med. Wschr. 73, 6 (1948)
- (36) HAFEMANN, G. "Schulmüdigkeit und BZ-Verhalten"
Der öffentl. Gesundheitsdienst 17, 1 (1955)
- (37) HAFEMANN, G. und HOLFELD, L. "Über Objektivierung und Beeinflussung von
Ermüdungserscheinungen bei Schulkindern"
Der öffentl. Gesundheitsdienst 18, 9 (1956)
- (38) HATLEHOL, R. zit. nach JORES: Erg. inn. Med. 48, 575 (1935)
zit. nach VESA: Acta med. Scand. 57, (1934) Suppl.
- (39) HELLBRÜGGE, Th. u. RUTENFRANZ, J. "Schichtunterricht und Leistungsbereitschaft"
Münch. med. Wschr. 98, 1713 (1956)
- (40) HELLBRÜGGE, Th. "Über die Entwicklung von tagesperiodischen
LANGE, J. und Veränderungen der Pulsfrequenz im Kindesalter"
RUTENFRANZ, J. Z. f. Kinderh. 78, 703 (1956)
- (41) HELLBRÜGGE, Th. in Vorbereitung
LANGE, J. und
RUTENFRANZ, J.

- (42) HEILIG, R. und
HOFF, H. "Schlafstudien"
Klin. Wschr. 46, 2194 (1925)
- (43) HELMREICH, E. "Physiologie des Kindesalters"
Springer-Verl. Berlin 1931
- (44) HEYMANN, W. und
HOWE, I. "Untersuchungen über die Besonderheiten des
KH-Stoffwechsels im Säuglings- und Kindes-
alter"
Z.f. Kinderh. 53, 629 (1932)
- (45) HIGGINS, G. M.,
BERKSON, J. and
FLOCK, E. zit. nach JORËS: Erg. inn. Med. 48, 574 (1935)
- (46) HOCHREIN, M.
MICHELSEN, J. und
BECKER, H. "Schlaf, Schlaflosigkeit u. körperl. Arbeit
in ihrem Einfluß auf den Blutchemismus"
Pflügers Archiv 226, 244 (1930)
- (47) HOLMGREN, H. "Studien über 24-Std. -rhythmische Variationen
des Darm-, Lungen- und Leberfetts"
Acta med. Scand. Suppl. 74 (1936)
- (48) HOLMGREN, H. "Leberrhythmus und Fettresorption"
Dtsch. med. Wschr. 1, 744 (1938)
- (49) HOPMANN, R. "Die morgendliche Erhöhung des BZ und
Harnzuckers und seine praktische Bedeutung"
Münch. med. Wschr. 1, 412 (1937)
- (50) HORSTERS, H. "Über die individuelle Konstanz der BZ-
Kurven beim Menschen"
Z.f. exper. Med. 83, 72 (1932)
- (51) HUNGERLAND, H. "Beispiele zur Bedeutung der individuellen
Variabilität"
Klin. Wschr. 2, 679 (1939)
- (52) JACOBSEN, A. Th. B. "Untersuchungen über den Einfluß verschiedener
Nahrungsmittel auf den BZ bei normalen, zucker-
kranken u. graviden Personen"
Biochem. Zeitschr. 56, 471 (1913)

- (53) JACOBI, J. und BAUMANN, F. "Die Tag- und Nachtwellen des BZ-Spiegels bei Nichtdiabetikern und Diabetikern sowie bei Hypertonikern"
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 145, 24 (1929)
- (54) JORES, A. "Die 24-Stunden-Perioden des Menschen"
Med.Klinik 2, 468 (1934)
- (55) JORES, A. "Physiologie und Pathologie der 24-Stunden-Rhythmik des Menschen"
Erg.Inn.Med. 48, 574 (1935)
- (56) JORES, A. "Die 24-Stunden-Periodik in der Biologie"
Tabulae biologicae 14, 77 (1937)
- (57) JORES, A. "Zur Rhythmusforschung":
Einleitung: Dtsch.med.Wschr. 1, 737 (1938)
"Endokrines und vegetatives System in ihrer Bedeutung f.d.Tagesperiodik"
Dtsch.med.Wschr. 2, 989 (1938)
"Die Ursache der Rhythmik vom Gesichtspunkt des Menschen"
Dtsch.med.Wschr. 2, 995, 1938
- (58) JORES, A. "Klinische Endokrinologie"
Springer-Verlag Berlin (1949)
- (59) KLAGES, L. zit. nach WACHHOLDER: Væh. d.4. Konf.d. intern.Gesellsch.f.biolog.Rhythmusforsch.1955
- (60) KLEITMAN, N. and ENGELMANN, Th.G. "Sleepcharacteristics of Infants"
J.appl. Physiol.6, 269 (1953)
- (61) KÖCHER, P.H. "Klinische Diagnostik f.d.Kinderarzt"
Beiheft z.Arch.f.Kinderh.1955
- (62) KRASNJANSKIJ, L.M. "Die Tagesschwankungen des BZ-Gehaltes beim Menschen"
Biochem. Zeitschr.205,180 (1929)

- (63) LANDOIS-ROSEMANN. "Physiologie des Menschen"
Verl. Urban-Schwarzenberg Mchn.-Berlin 1950
- (64) LANGE, H. und
SCHLOSS, J. "Das Verhalten des BZ in der Nacht und in
den Morgenstunden"
Arch.f.exper.Path. 139, 274 (1929)
- (65) LANGE, J. "Über die Entwicklung einer Tagesperiodik
versch.Körperfunktionen unter bes.Berück-
sichtigung der Pulsfrequenz, der Schlaf-
Wachverteilung und der Körpertemperatur
Diss. München 1957
- (66) LEHMANN, G. "Praktische Arbeitsphysiologie"
G.Thieme-Verl. Stuttgart 1953
- (67) LINDBERG, G. "Über den BZ-Spiegel des Säuglings im Hunger"
Z.f.Kinderh. 15, 71 (1916)
- (68) LOHSS, F. "Die Bestimmung des BZ im klinischen Labo-
ratorium"
Röntgen- und Laboratoriumspraxis Hirzel-Verl.
Stuttgart Heft 11 und 12 (1955)
Heft 2 und 5 (1956)
- (69) LUCIUS, K. "Beiträge zum Verhalten des BZ-Spiegels
bei Säuglingen und Kleinkindern"
Diss. Gießen 1934
- (70) MARTINOLLI. ref.Zbl.f.d.ges.Kinderheilk.20, 657 (1927)
- (71) MAYER, J.B. "Über den BZ-Spiegel im Kindesalter"
Z.f.Kinderh. 69, 232 (1951)
- (72) MENZEL, W. "24-Stunden-Rhythmik des menschl. Blutkreis-
laufes" Erg.inn.Med. 61,1 (1942)
- (73) MENZEL, W. "Über den heutigen Stand der Rhythmenlehre
in Bezug auf die Medizin"
Z.f.Altersforschung 6,26 u.104 (1952)

- (74) MERCK "Medizinisch-chemische Untersuchungsmethoden"
8. Aufl. 1955
- (75) MEYER, F.A. "Untersuchungen über den Verlauf der BZ-
Tageskurve im Nüchternzustand, bei Flüssig-
keitszufuhr und bei normaler Nahrungsaufnahme
Exp. Med. 106, 409 (1939)
- (76) MEYER, F.A. "Zur Frage des BZ-Verhaltens beim Stoffwech-
selnormalen"
I. Mitteilung: BZ-Verhalten und Tagesrhythmik
Exp. Med. 107, 569 (1940)
- (77) MEYER, F.A. II. Mitteilung: Die Abhängigkeit der BZ-Bewe-
gung vom Lebensalter
Exp. Med. 108, 142 (1940)
- (78) MEYER, F. A. und III. Mitteilung: Die Abhängigkeit der Insu-
LIN, MELZL, E. linempfindlichkeit von der Tageszeit
Exp. Med. 110, 29 (1942)
- (79) MEYER, G. und "Die Tag-Nacht-Rhythmik des BZ bei gesunden
WACHHOLDER, E. Säuglingen nach Zufuhr von Adrenalin"
Dtsch. Z. Verd. - Krankh. 14, 1 (1954)
- (80) MEYTHALER, F. "Hypoglykämie, Spontanhypoglykämie, Hyper-
insulinismus"
Ärzt. Forschung 3, 149 (1949)
- (81) MEYTHALER, F. "Die adrenale Gegenregulation auf Insulin
bei den verschiedenen Konstitutionstypen"
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 198, 305 (1951)
- (82) MEYTHALER, F. und
KÜHNLEIN, E. "Neurohormonale KH-Stoffwechsel-Regulationen
der Leber und ihre Störungen" I, II, III Mitteil.:
Ärzt. Forschung 5, 159 und 213 u. 273 (1951)

- (83) MÖLLERSTRÖM, J. Hygieia 91,379 (1929) (Stockholm)
schwedisch mit engl. Zusammenfassung
- (84) MÖLLERSTRÖM, J. Diss. Stockholm 1930 (deutsche Zusammenfassung)
- (85) MÖLLERSTRÖM, J. "Über die 24-Stunden-Periodizität des inneren Stoffwechsels und die rhythmische Funktion d. Leber, sowie deren Bedeutung für die Insulinbehandlung bei Diabetes"
Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 484 (1932)
- (86) MÖLLERSTRÖM, J. "Periodicity of Carbohydrate Metabolism and rhythmic functioning of the liver"
Arch. of. internal Med. 52, 649 (1933)
- (87) MÖLLERSTRÖM, J. "Die therapeutische Bedeutung der menschl. Rhythmik"
Dtsch. med. Wschr. 2, 990 (1938)
- (88) MÖLLERSTRÖM, J. "Der Einfluß von Muskelarbeit auf den BZ während verschiedener Phasen der rhythm. Leberfunktion"
ref. K. Zbl. 105, 541 (1940)
- (89) MÖLLERSTRÖM, J. "Rhythmus, Diabetes und Behandlung"
Acta med. Scand. 145 Suppl. 278, 110 (1953)
- (90) v. NOORDEN zit. nach BROESAMLEN
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 130, 358 (1919)
- (91) PANSINI, R. und MAZZONE, R. "Variabilität des endogenen Brenztraubensäure- und BZ-Spiegels im 24-Stunden-Rhythmus" ref.
K. Zbl. 143, 336 (1953)
- (92) PETREN, K. "Studien über die Faktoren, welche bei gesunden Individuen und beim Diabetiker auf die Zuckerkurve einen Einfluß ausüben"
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 99, 52 (1923)

- (93) PETREN, K. und SOLLBERGER, A. "Die 24-Stunden-Rhythmik des Leberglykogens bei Hühnerembryonen und Kücken verschiedenen Alters nebst Studien über die Unabhängigkeit der Rhythmik von äußeren Faktoren" Acta med. Scand. 145 Suppl. 278 (1953)
- (94) FOLLAK, L. "Physiologie und Pathologie der BZ-Regulation" Erg. inn. Med. 23, 337 (1923)
- (95) PUNSCHER, A. "Der BZ im höheren Lebensalter unter Berücksichtigung der aliment. Hyperglykämie" Z.f.klin.Med. 96, 253 (1923)
- (96) REGELBERGER, H. "Die vegetative Nahrungsrhythmik und ihre klinische Bedeutung" Klin. Wschr. 1, 1 (1940)
- (97) REGELBERGER H. "Über die zentrale Steuerung der Leberfunktion durch Pawlow'sche Reflexe" Z.f.exp.Med. 113, 341 (1944)
- (98) REIN, H. "Einführung in die Physiologie des Menschen" Springer-Verl. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955
- (99) RENNER, W. "Über rhythm. Vorgänge im Leben des Menschen und ihre Bedeutung für den Arzt" Landarzt 26, 65 (1950)
- (100) RITTER, H. "Über das Verhalten des Nüchtern-BZ bei stoffwechselgesunden Kindern" Arch.f.Kinderh. 117, 225 (1939)
- (101) ROMCKE, O. "Der BZ im älteren Alter, insbesondere bei hypertensiven Zuständen" Acta med. Scand. Suppl. 39
- (102) de RUDDER, B. Über sog. "kosmische" Rhythmen beim Menschen" G. Thieme-Verl. Leipzig 1943

- (103) RUDESILL, C.L. und "Normale BZ-Werte bei Kindern"
Mitarbeiter
ref. Zbl.f.d.ges.Kinderh. (1942)
- (104) RUMPF, F. "Über den BZ im Hunger und über die glykäm.
Reaktion nach kleinen Dosen Zucker beim
Säugling und Kleinkind"
Jahrb.f.Kinderh. 105, 321 (1924)
- (105) SACHSE, P. "Gleichzeitige Untersuchungen der 24-Std. -
Schwankungen des BZ und Blutdrucks beim
Menschen"
Diss. Düsseldorf 1937
- (106) SAKAGUCKI, K. "Über die Bestimmung der Assimilationskraft
und Mitarbeiter
des Menschen für KH"
J. of Biochemistry 1, 138
- (107) SCHÄFER, H. und "Die doppelte Traubenzuckerbelastung nach
WERNER, E.
Staub und Traugott im Kindesalter"
Z.f.Kinderh. 67, 469 (1950)
- (108) SCHLOMKA, G. "Zur Frage der BZ-Regulation"
Verh.dtsch.Ges.Verdgskrankh. Leipzig 1937
- (109) SCHLOMKA, G. und "Zur Frage der BZ-Regulation" II. Mitteilung:
FRENTZEN, H.
"Über das Ausmaß und die Altersabhängigkeit
der Schwankungen der unbeeinflussten Vormit-
tags-BZ-Kurve des Gesunden"
Klin.Wschr. 1, 48 (1938)
- (110) SCHLOMKA, G. und "Über das Verhalten des BZ nach Dextrosebela-
PETERMANN, L.
stung bei Menschen mit Zuckermangelbeschwer-
den" III. Mitteilung:
Klin.Wschr. 1, 113 (1938)
- (111) SCHÖNE, G. und "Über BZ-Tageskurven bei Gesunden und
ZIMMER, H.
Zuckerkranken"
Klin.Wschr. 4, 1672 (1935)
- (112) SCHULTZ, I.H. "Leberrhythmus und Psychotherapie"
Dtsch.med.Wschr. 2, 996 (1938)

- (113) SEYDERHELM, R. und OESTREICH, C. "Das Tagesprofil des BZ beim Gesunden und beim Diabetiker"
Z.f.klin.Med. 109, 35 (1929)
- (114) STAUB, H. "Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen"
Dtsch. Z.f.klin. Med. 91, 44 (1921)
- (115) STAUB, H. "Bahnung im intermed. Zuckerstoffwechsel"
Biochem. Z. 118, 93 (1921)
- (116) TERBRÜGGEN, A. "Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenome des Pankreas, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie"
Virchow Arch. 315, 407 (1948)
- (117) TRAUGOTT, K. "Über das Verhalten des BZ-Spiegels bei wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion"
Klin. Wschr. 1, 892 (1922)
- (118) UNGER, H. "Tag- und Nacht-Belastungen des BZ und Blutbildes mit Traubenzucker, Insulin u. Adrenalin"
ref. K. Zbl. d. ges. inn. Med. 155, 273 (1954/55)
- (119) VESA, A. "Studien über Diabetes mellitus unter Anwendung von 24-stündl., bei Tag und Nacht entnommenen BZ- und Harnproben"
Acta med. Scand. Suppl. 57 (1934)
- (120) VÖLKER, H. "Über die tagesperiodischen Schwankungen einiger Lebensvorgänge des Menschen"
Pflügers Archiv 215, 43 (1927)
- (121) VOGEL, G. "Über tageszeitl. BZ-Schwankungen"
Z.f.ges. inn. Med. 3, 606 (1948)

- (122) WACHHOLDER, K. "Die allgemeinen physiologischen Grundlagen der Entstehung von Lebensrhythmen"
Verh. d. 4. Konf. d. intern. Ges. f. biol. Rhythmusf.
Stockholm 1955
- (123) WACHSMUTH, W. und
LOEWENECK, M. "Experimentelle Untersuchungen über die
alimentäre Hyperglykämie"
Z. exp. Med. 70, 301 (1930)
- (124) WILHELMI, H. "Zur Frage des endogenen Rhythmus beim
kindl. Diabetes mellitus"
Dtsch. med. Wschr. 4, 1466 (1949)
- (125) WOLFF. "Hypoglykämie"
Fortschr. Med. 70, 15 (1952)

NACHWORT

Vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Privat-Dozent Dr. Theodor Hellbrügge an der Universitätskinderpoliklinik München. Für die Anteilnahme und Förderung, die Herr Dr. Hellbrügge dieser Dissertation zuteil werden ließ, weiß ich mich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Stehr von der Kinderpoliklinik München für seine Unterstützung in der methodischen Durchführung der Versuche und Herrn Dr. Dr. Rutenfranz vom Max Planck-Institut für Arbeitsphysiologie in Dortmund für seinen Rat bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Dem Direktor der Universitäts-Kinderpoliklinik, Herrn Professor Dr. G. Weber, sage ich für die Übernahme des Korreferates und seine stets wohlwollende Betreuung als Vertrauensprofessor der Studienstiftung aufrichtig Dank.

An dieser Stelle gilt mein Dank in besonderer Weise auch der Studienstiftung des deutschen Volkes für ihre großzügige Förderung während meines ganzen Studiums.

In Dankbarkeit gedenke ich meiner Eltern und Geschwister, die in Treue mit mir den Weg bis zu diesem Ziel gegangen sind.

LEBENS LAUF

Am 7. Februar 1931 wurde ich als Tochter des Oberlokomotivführers Josef Schießl und seiner Ehefrau Kunigunde, geb. Vogenauer, in München geboren. Ich bin das vierte von fünf Kindern.

Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule an der Hirschbergstraße in München trat ich 1941 in die Städtische Oberschule an der Maria-Ward-Straße München ein. 1945 wechselte ich in das humanistische Theresien-Gymnasium München über, an dem ich im Jahre 1950 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Universitätsstudium begann ich im Winter 1950/51 an der Universität München mit Mathematik und Physik.

Im Sommersemester 1952 schrieb ich mich in die Münchner medizinische Fakultät um und beendete hier mit dem Physikum im Sommer 1954 mein vorklinisches Studium. Die klinischen Semester hörte ich an den Universitäten Freiburg i.Br. und München. Am 17. Juli 1958 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

Seit 1. November 1958 bin ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik München als Medizinalassistentin tätig.

CHAPTER I

The first part of the book is devoted to a general survey of the history of the world, from the beginning of time to the present day. The author discusses the various stages of human development, from the earliest forms of life to the modern era. He also examines the different civilizations that have arisen throughout history, and the factors that have influenced their growth and decline. The second part of the book is a detailed account of the events of the last few centuries, from the Renaissance to the present. The author describes the various revolutions, wars, and social movements that have shaped the modern world. He also discusses the current state of the world, and the challenges that it faces. The book is written in a clear and concise style, and is suitable for both students and general readers. It is a valuable source of information on the history of the world, and on the events of the last few centuries.

